



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93109517.4

[51]Int.Cl⁵

C07D265 / 30

[43]公开日 1994 年 6 月 15 日

[22]申请日 93.6.29

[30]优先权

[32]92.6.29 [33]US[31]905,976

[32]92.11.4 [33]US[31]971,448

[32]93.5.19 [33]US[31]061,914

[71]申请人 麦克公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 C·P·多恩 J·J·海利

M·马科斯 S·G·米尔斯

T·拉杜瓦海蒂 S·K·沙

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗才希

C07D413 / 04 A61K 31 / 535

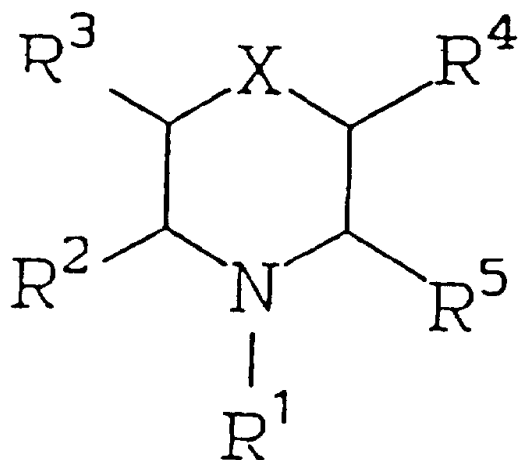
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 吗啉和硫代吗啉速激肽受体拮抗药

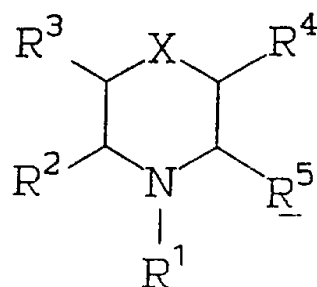
[57]摘要

具有上面通式的取代杂环, 是速激肽 (tachinin) 受体拮抗药, 用于治疗炎症, 疼痛或偏头痛及哮喘而且是钙通道阻塞剂, 用于治疗心血管疾病如心绞痛、高血压或局部缺血。



权利要求书

1. 下式结构的化合物



或其药学上可接受的盐，

其中：

R¹ 选自下列基团：

(1) 氢；

(2) 未取代或被一个或多个选自下述的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基：

(a) 羟基，

(b) 氧代，

(c) C₁₋₆ 烷氧基，

(d) 苯基 - C₁₋₃ 烷氧基，

(e) 苯基，

(f) -CN，

(g) 卤素，

(h) -NR⁹N¹⁰，其中 R⁹ 和 R¹⁰ 独立选自：

(i) 氢，

(ii) C₁₋₆ 烷基

(iii) 羟基 - C₁₋₆ 烷基, 和

(iv) 苯基,

(i) - N R⁹ C O R¹⁰, 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 的定义同上,

(j) - N R⁹ C O₂ R¹⁰, 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 的定义同上,

(k) - C O N R⁹ R¹⁰, 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 的定义同上,

(l) - C O R⁹, 其中 R⁹ 的定义同上,

(m) - C O₂ R⁹, 其中 R⁹ 的定义同上,

(n) 杂环, 其中该杂环选自:

(A) 苯并咪唑基,

(B) 苯并呋喃基,

(C) 苯并噻吩基,

(D) 苯并噁唑基,

(E) 呋喃基,

(F) 咪唑基,

(G) 吡啶基,

(H) 异噁唑基,

(I) 异噻唑基,

(J) 噁二唑基,

(K) 噁唑基,

(L) 吡嗪基,

(M) 吡唑基,

(N) 吡啶基,

(O) 嘧啶基,

(P) 吡咯基,

- (Q) 喹啉基,
- (R) 四唑基,
- (S) 噻二唑基,
- (T) 噻唑基,
- (U) 噻吩基,
- (V) 三唑基,
- (W) 氮杂环丁烷基,
- (X) 1, 4 - 二噁烷基,
- (Y) 六氢吡庚因基,
- (Z) 环氧乙烷基,
- (A A) 哌嗪基,
- (A B) 哌啶基,
- (A C) 吡咯烷基,
- (A D) 四氢呋喃基,
- (A E) 四氢噻吩基,

并且, 其中杂环是未取代或被选自下列一个或多个取代基所取代

- (i) C_{1-6} 烷基, 未被取代的或被卤, $-CF_3$, $-OCH_3$ 或苯基取代,
- (ii) C_{1-6} 烷氧基,
- (iii) 氧代,
- (iv) 羟基,
- (v) 硫代,
- (vi) $-SR^9$, 其中 R^9 的定义同上,

(vii) 卤素,

(viii) 氰基,

(ix) 苯基,

(x) 三氟甲基,

(xi) $-(CH_2)_m-NR^9N^{10}$, 其中 m
为 0、1 或 2, R^9 和 R^{10} 如上定义,

(xii) $-NR^9COR^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10}
如上定义,

(xiii) $-CONR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10}
如上定义,

(xiv) $-CO_2R^9$, 其中 R^9 如上定义,
和

(xv) $-(CH_2)_m-OR^9$, 其中 m 和 R^9
如上定义;

(3) 未取代的或被一个或多个选自下列取代基取代的 C_{2-6} 链
烯基:

(a) 羟基,

(b) 氧代,

(c) C_{1-6} 烷氧基,

(d) 苯基- C_{1-3} 烷氧基,

(e) 苯基,

(f) $-CN$,

(g) 卤素,

(h) $-CONR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

- (i) $-\text{COR}^9$, 其中 R^9 定义同上,
- (j) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上,
- (k) 杂环, 其中该杂环的定义同上;
- (4) C_{2-6} 炔基;
- (5) 苯基, 未被取代或被选自下列一个或多个取代基所取代:
 - (a) 羟基,
 - (b) C_{1-6} 烷氧基,
 - (c) C_{1-6} 烷基,
 - (d) C_{2-5} 链烯基,
 - (e) 卤素,
 - (f) $-\text{CN}$,
 - (g) $-\text{NO}_2$,
 - (h) $-\text{CF}_3$,
 - (i) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, 其中 m , R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (j) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (k) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (l) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (m) $-\text{CO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (n) $-\text{COR}^9$, 其中 R^9 定义同上,
 - (o) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上;

R^2 和 R^3 独立选自:

- (1) 氢,
- (2) 未取代或被一个或多个选自下述取代基取代的 C_{1-6} 烷基:

- (a) 羟基,
- (b) 氧代,
- (c) C_{1-6} 烷氧基,
- (d) 苯基- C_{1-3} 烷氧基,
- (e) 苯基,
- (f) $-CN$,
- (g) 卤素,
- (h) $-NR^9 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 和定义同上,
- (i) $-NR^9 COR^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (j) $-NR^9 CO_2 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (k) $-CONR^9 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (l) $-COR^9$, 其中 R^9 定义同上,
- (m) $-CO_2 R^9$, 其中 R^9 定义同上;

3) 未取代的或被一个或多个选自下述取代基取代的 C_{2-6} 链烯基:

- (a) 羟基,
- (b) 氧代,
- (c) C_{1-6} 烷氧基,
- (d) 苯基- C_{1-3} 烷氧基,
- (e) 苯基,
- (f) $-CN$,
- (g) 卤素,
- (h) $-CONR^9 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (i) $-COR^9$, 其中 R^9 定义同上,

(j) $-\text{CO}_2 \text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上;

(4) C_{2-6} 炔基;

(5) 未取代的或被一个或多个选自下述取代基取代的苯基:

(a) 羟基,

(b) C_{1-6} 烷氧基,

(c) C_{1-6} 烷基,

(d) C_{2-5} 链烯基,

(e) 卤素,

(f) $-\text{CN}$,

(g) $-\text{NO}_2$,

(h) $-\text{CF}_3$,

(i) $-(\text{CH}_2)_m - \text{NR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 m , R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(j) $-\text{NR}^9 \text{COR}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(k) $-\text{NR}^9 \text{CO}_2 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(l) $-\text{CONR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(m) $-\text{CO}_2 \text{NR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(n) $-\text{COR}^9$, 其中 R^9 定义同上,

(o) $-\text{CO}_2 \text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上;

R^1 和 R^2 可一同连结形成选自下列基团的杂环:

(a) 吡咯烷基,

(b) 哌啶基,

(c) 吡咯基,

(d) 吡啶基,

(e) 咪唑基,

(f) 噁唑基, 和

(g) 噻唑基,

其中所述杂环为未取代或被一个或多个选自下述取代基取代:

(i) C_{1-6} 烷基,

(ii) 氧代,

(iii) C_{1-6} 烷氧基,

(iv) $-NR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(v) 卤素, 和

(vi) 三氟甲基;

以及 R^2 和 R^3 可一同连结形成选自下述基团的碳环:

(a) 环戊基,

(b) 环己基,

(c) 苯基,

并且其中所述碳环可以是未取代或被一个或多个选自下述取代基取代:

(i) C_{1-6} 烷基,

(ii) C_{1-6} 烷氧基

(iii) $-NR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 和定义同上,

(iv) 卤素, 和

(v) 三氟甲基;

并且 R^2 和 R^3 可一同连结成选自下述基团的杂环:

(a) 吡咯烷基,

(b) 哌啶基,

- (c) 吡咯基,
- (d) 吡啶基,
- (e) 咪唑基,
- (f) 呋喃基,
- (g) 噁唑基,
- (h) 噻吩基, 和
- (i) 噻唑基,

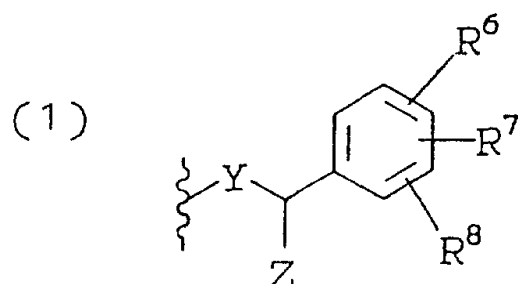
其中所述杂环为未取代或被一个或多个选自下述取代基取代:

- (i) C_{1-6} 烷基,
- (ii) 氧代,
- (iii) C_{1-6} 烷氧基,
- (iv) $-NR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (v) 卤素, 和
- (vi) 三氟甲基;

X 选自:

- (1) $-O-$,
- (2) $-S-$,
- (3) $-SO-$, 和
- (4) $-SO_2-$;

R^4 选自下列基团:



(2) $-Y-C_{1-6}$ 烷基，其中烷基为未取代或被一个或多个选自下述取代基取代：

(a) 羟基，

(b) 氧代，

(c) C_{1-6} 烷氧基，

(d) 苯基- C_{1-3} 烷氧基，

(e) 苯基，

(f) $-CN$ ，

(g) 卤素，

(h) $-NR^9R^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，

(i) $-NR^9COR^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，

(j) $-NR^9CO_2R^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，

(k) $-CONR^9R^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 定义同上，

(l) $-COR^9$ ，其中 R^9 定义同上，和

(m) CO_2R^9 ，其中 R^9 定义同上，

(3) $-Y-C_{2-6}$ 链烯基，其中该链烯基为未取代或被一个或多个选自下述取代基取代：

(a) 羟基，

(b) 氧代，

(c) C_{1-6} 烷氧基，

(d) 苯基- C_{1-3} 烷氧基，

(e) 苯基，

(f) $-CN$ ，

(g) 卤素，

- (h) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，
- (i) $-\text{COR}^9$ ，其中 R^9 定义同上，和
- (j) CO_2R^9 ，其中 R^9 定义同上；
- (4) $-\text{O}(\text{CO})$ -苯基，其中该苯基为未取代或被一个或多个 R^6 ， R^7 和 R^8 取代；

R^5 选自下列基团：

- (1) 未取代或被一个或多个 R^{11} ， R^{12} 和 R^{13} 取代的苯基；
- (2) C_{3-7} 环烷基
- (3) 杂环，其中该杂环定义同上；

R^6 、 R^7 和 R^8 独立选自下列基团：

- (1) 氢；
- (2) 未取代或被一个或多个选自下列取代基取代的 C_{1-6} 烷基：
 - (a) 羟基，
 - (b) 氧代，
 - (c) C_{1-6} 烷氧基，
 - (d) 苯基- C_{1-3} 烷氧基，
 - (e) 苯基，
 - (f) $-\text{CN}$ ，
 - (g) 卤素，
 - (h) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，
 - (i) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，
 - (j) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，
 - (k) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 定义同上，
 - (l) $-\text{COR}^9$ ，其中 R^9 定义同上，和

- (m) $\text{CO}_2 \text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上 ;
- (3) 未取代或被一个或多个选自下列取代基取代的 C_{2-6} 链烯基 :
- (a) 羟基 ,
 - (b) 氧代 ,
 - (c) C_{1-6} 烷氧基 ,
 - (d) 苯基 - C_{1-3} 烷氧基 ,
 - (e) 苯基 ,
 - (f) $-\text{CN}$,
 - (g) 卤素 ,
 - (h) $-\text{CONR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上 ,
 - (i) $-\text{COR}^9$, 其中 R^9 定义同上 ,
 - (j) $\text{CO}_2 \text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上 ;
- (4) C_{2-6} 炔基 ;
- (5) 未取代或被一个或多个选自下列取代基取代的苯基 :
- (a) 羟基 ,
 - (b) C_{1-6} 烷氧基 ,
 - (c) C_{1-6} 烷基 ,
 - (d) C_{2-5} 链烯基 ,
 - (e) 卤素 ,
 - (f) $-\text{CN}$,
 - (g) $-\text{NO}_2$,
 - (h) $-\text{CF}_3$,
 - (i) $-(\text{CH}_2)_m - \text{NR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 m , R^9 和 R^{10}

的定义同上，

(j) - $\text{NR}^9 \text{COR}^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，

(k) - $\text{NR}^9 \text{CO}_2 \text{R}^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，

(l) - $\text{CONR}^9 \text{R}^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，

(m) - $\text{CO}_2 \text{NR}^9 \text{R}^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，

(n) - COR^9 ，其中 R^9 定义同上，

(o) - $\text{CO}_2 \text{R}^9$ ，其中 R^9 定义同上；

(6) 卤素，

(7) - CN ，

(8) - CF_3 ，

(9) - NO_2 ，

(10) - SR^{14} ，其中 R^{14} 为氢或 C_{1-6} 烷基，

(11) - SOR^{14} ，其中 R^{14} 的定义同上，

(12) - $\text{SO}_2 \text{R}^{14}$ ，其中 R^{14} 的定义同上，

(13) $\text{NR}^9 \text{COR}^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，

(14) $\text{CONR}^9 \text{COR}^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，

(15) $\text{NR}^9 \text{R}^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 折定义同上，

(16) $\text{NR}^9 \text{CO}_2 \text{R}^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，

(17) 羟基，

(18) C_{1-6} 烷氧基，

(19) COR^9 ，其中 R^9 的定义同上，

(20) $\text{CO}_2 \text{R}^9$ ，其中 R^9 的定义同上；

R^{11} ， R^{12} 和 R^{13} 独立选自 R^6 ， R^7 和 R^8 的定义；

Y 选自：

- (1) 单键,
- (2) $-O-$,
- (3) $-S-$,
- (4) $-CO-$,
- (5) $-CH_2-$,
- (6) $-CHR^{15}-$, 和
- (7) $-CR^{15}R^{16}-$, 其中 R^{15} 和 R^{16} 独立选自下列基团:

(a) 未取代或被一个或多个选自下述取代基取代的 C_{1-6} 烷基:

- (i) 羟基,
- (ii) 氧代,
- (iii) C_{1-6} 烷氧基,
- (iv) 苯基- C_{1-3} 烷氧基,
- (v) 苯基,
- (vi) $-CN$,
- (vii) 卤素,
- (viii) $-NR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (ix) $-NR^9COR^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (x) $-NR^9CO_2R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (xi) $-CONR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 定义同上,
- (xii) $-COR^9$, 其中 R^9 定义同上, 和
- (xiii) CO_2R^9 , 其中 R^9 定义同上;

(b) 未取代或被一个或多个选自下列取代基取代的苯基:

- (i) 羟基,

- (ii) C_{1-6} 烷氧基,
- (iii) C_{1-6} 烷基,
- (iv) C_{2-5} 链烯基,
- (v) 卤素,
- (vi) $-CN$,
- (vii) $-NO_2$,
- (viii) $-CF_3$,
- (ix) $-(CH_2)_m - NR^9 R^{10}$, 其中 m , R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (x) $-NR^9 COR^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (xi) $-NR^9 CO_2 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (xii) $-CONR^9 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (xiii) $-CO_2 NR^9 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (xiv) $-COR^9$, 其中 R^9 定义同上,
- (xv) $-CO_2 R^9$, 其中 R^9 定义同上;

Z 选自:

- (1) 氢,
- (2) C_{1-4} 烷基, 和
- (3) 羟基, 条件是当 Y 为 $-O-$ 时, Z 不能为羟基, 或者,
当 Y 为 $-CHR^{15}$ 时, 则 Z 和 R^{15} 可一同连结成双键。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中:

R^1 选自下述基团:

- (1) C_{1-6} 烷基, 被一个或多个选自下列取代基所取代:
 - (a) 杂环, 其中该杂环选自:

- (A) 苯并咪唑基，
- (B) 咪唑基，
- (C) 异噁唑基，
- (D) 异噻唑基，
- (E) 噁二唑基，
- (F) 吡嗪基，
- (G) 吡唑基，
- (H) 吡啶基，
- (I) 吡咯基，
- (J) 四唑基，
- (K) 噻二唑基，
- (L) 三唑基， 和
- (M) 哌啶基，

并且，其中所述杂环为未取代的或被一个或多个选自下述取代基取代：

- (i) C_{1-6} 烷基，未取代或被卤素、 $-CF_3$ ，
 $-OCH_3$ ，或苯基取代，
- (ii) C_{1-6} 烷氧基
- (iii) 氧代
- (iv) 硫代
- (v) 氰基
- (vi) $-SCH_3$
- (vii) 苯基
- (viii) 羟基

(ix) 三氟甲基

(x) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$, 其中 m 为 0, 1 或 2, R^9 和 R^{10} 独立选自:

(I) 氢,

(II) C_{1-6} 烷基,

(III) 羟基- C_{1-6} 烷基, 和

(IV) 苯基,

(xi) $-NR^9COR^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上, 和

(xii) $-CONR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上;

R^2 和 R^3 独立选自:

(1) 氢,

(2) C_{1-6} 烷基,

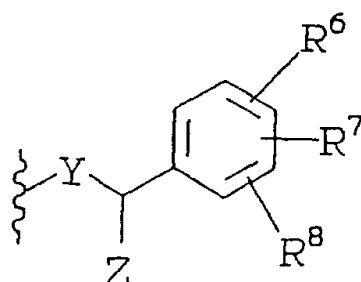
(3) C_{2-6} 链烯基, 和

(4) 苯基;

X 为 $-O-$;

R^4 代表:

(1)



R^5 代表未取代或被卤素取代的苯基；

R^6 、 R^7 和 R^8 独立选自：

(1) 氢，

(2) C_{1-6} 烷基，

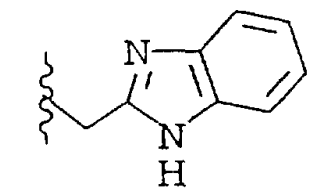
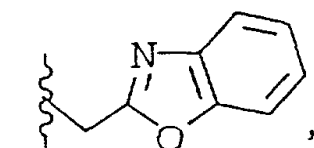
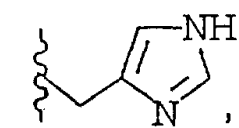
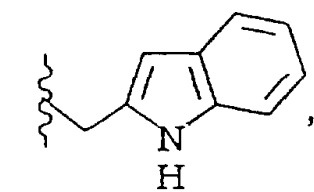
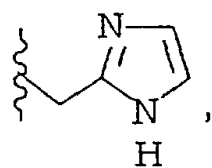
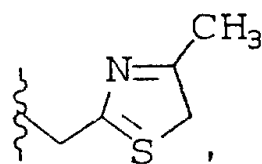
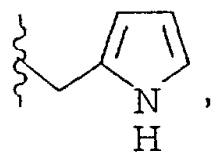
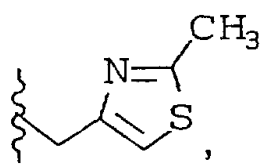
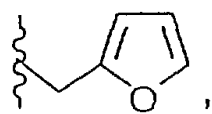
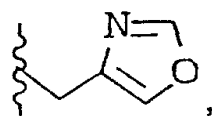
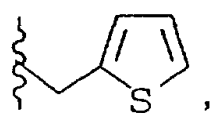
(3) 卤素，和

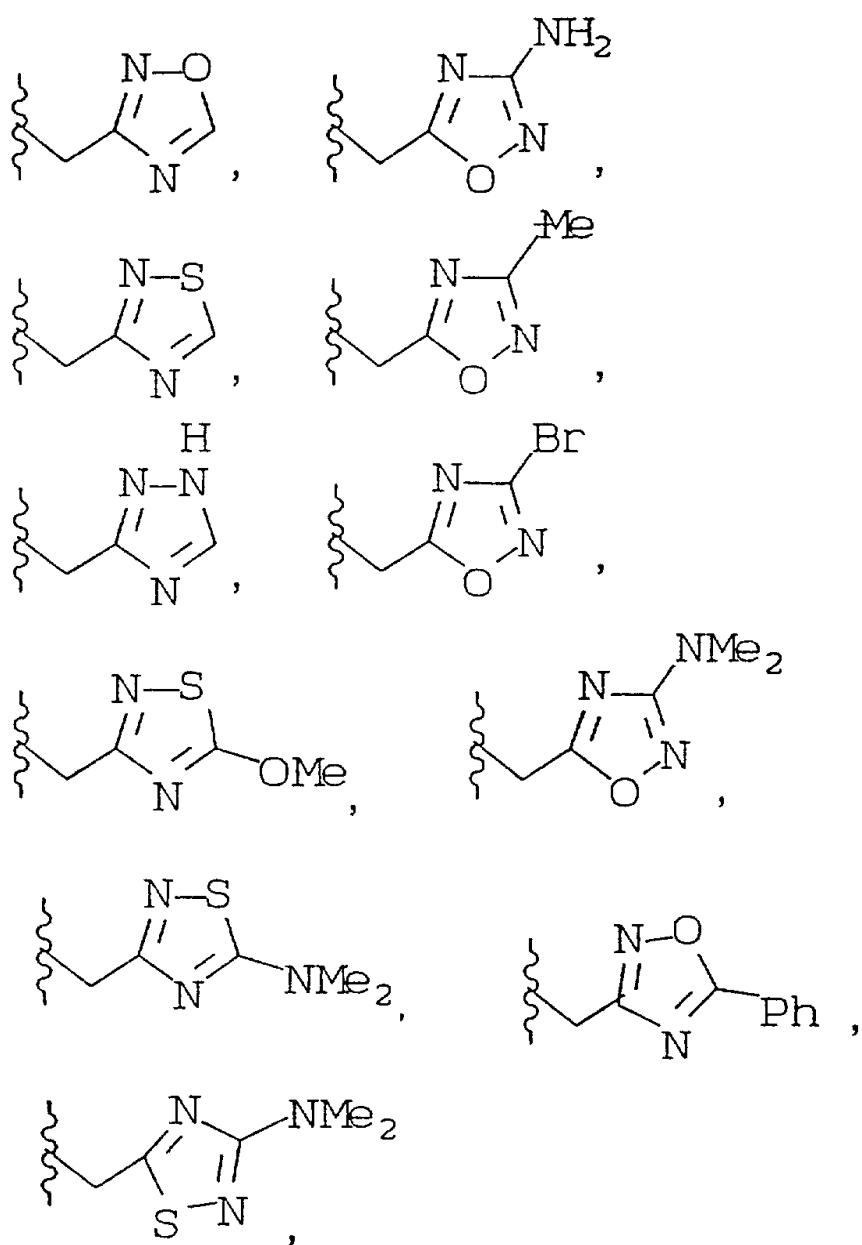
(4) $-CF_3$ ；

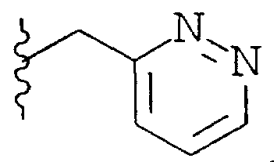
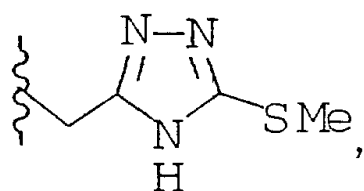
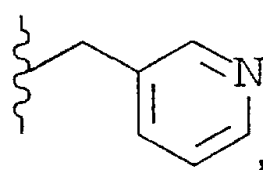
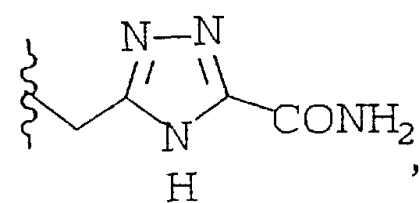
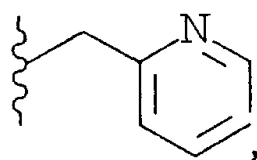
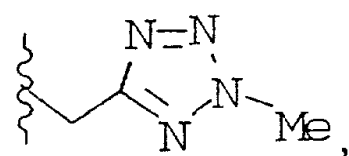
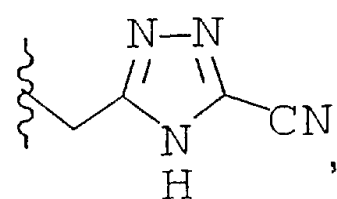
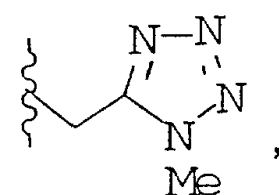
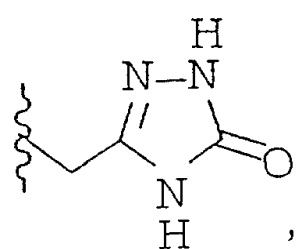
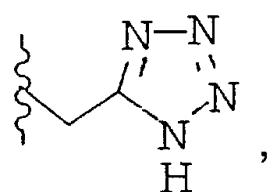
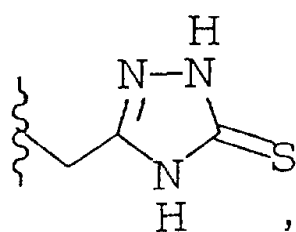
Y 为 $-O-$ ；和

Z 代表氢或 C_{1-4} 烷基。

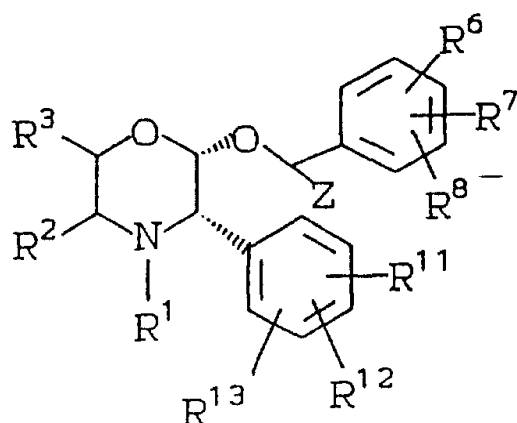
3. 权利要求 1 的化合物，其中 R' 选自下列基团：







4. 具有结构式 III 的权利要求 1 的化合物：



III

或其药学上可接受的盐，其中 R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^6 ， R^7 ， R^8 ， R^{11} ， R^{12} ， R^{13} 和 Z 如权利要求 1 中的定义。

5. 一种化合物，选自：

- 1) 2 - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - 苯基吗啉；
- 2) (2 R, S) - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - (3 R) - 苯基 - (6 R) - 甲基 - 吗啉；
- 3) (2 R, S) - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - (3 S) - 苯基 - (6 R) - 甲基 - 吗啉；
- 4) (+ / -) - 2 - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - 苯基 - 4 - 甲基甲酰氨基 - 吗啉；
- 5) (+ / -) - 2 - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - 苯基 - 4 - 甲氧基 - 羰基甲基 - 吗啉；
- 6) 2 - (2 - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄基) 乙烯基) - 3 - 苯基 - 5 - 氧代 - 吗啉；

- 7) 3-苯基-2-(2-(3,5-二(三氟甲基)苯基)乙基)-
-吗啉;
- 8) 2-(R)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(R)-
-苯基-6-(S)-甲基-吗啉;
- 9) 2-(R)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-
-苯基-6-(S)-甲基-吗啉;
- 10) 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-
(R)-苯基-6-(S)-甲基-吗啉;
- 11) 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-
(S)-苯基-6-(S)-甲基-吗啉;
- 12) 2-(R)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-
(R)-苯基-5-(R)-甲基-吗啉;
- 13) 2-(R)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-
(S)-苯基-5-(R)-甲基-吗啉;
- 14) 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-
(R)-苯基-5-(R)-甲基-吗啉;
- 15) 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-
(S)-苯基-5-(R)-甲基-吗啉;
- 16) 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-
(S)-苯基吗啉;
- 17) 4-(3-(1,2,4-三唑基)甲基)-2-(S)-
(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基吗
啉;
- 18) 4-(3-(5-氧代-1H,4H-1,2,4-三唑基)

甲基) - 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基)
- 3 - (S) - 苯基吗啉 ;

1 9) 2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(R) - 苯基 - 6 - (R) - 甲基 - 吗啉 ;

2 0) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(R) - 苯基 - 6 - (R) - 甲基 - 吗啉 ;

2 1) 2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(S) - 苯基 - 6 - (R) - 甲基 - 吗啉 ;

2 2) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(S) - 苯基 - 6 - (R) - 甲基 - 吗啉 ;

2 3) 2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(S) - 苯基 - 5 - (S) - 甲基 - 吗啉 ;

2 4) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(S) - 苯基 - 5 - (S) - 甲基 - 吗啉 ;

2 5) 2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(R) - 苯基 - 5 - (S) - 甲基 - 吗啉 ;

2 6) 2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(S) - 苯基 - 5 - (R) - 苯基 - 吗啉 ;

2 7) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(S) - 苯基 - 5 - (R) - 苯基 - 吗啉 ;

2 8) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(R) - 苯基 - 5 - (S) - 苯基 - 吗啉 ;

2 9) 2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(R) - 苯基 - 5 - (S) - 苯基 - 吗啉 ;

- 3 0) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 6 -
(R) - 甲 基 - 3 - (S) - 苯 基 - 4 - (3 - (1 , 2 ,
4 - 三 唑 基) 甲 基) - 吗 啉 ;
- 3 1) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 6 -
(R) - 甲 基 - 4 - (3 - (5 - 氧 代 - 1 H , 4 H - 1 ,
2 , 4 - 三 唑 基) 甲 基) - 3 - (S) - 苯 基 - 吗 啉 ;
- 3 2) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 3 -
(R) - 苯 基 - 吗 啉 ;
- 3 3) 4 - (3 - (1 , 2 , 4 - 三 唑 基) 甲 基 - 2 - (S) -
(3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 3 - (R) - 苯 基 -
吗 啉 ;
- 3 4) 4 - (3 - (5 - 氧 代 - 1 H , 4 H - 1 , 2 , 4 - 三 唑 基)
甲 基 - 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) -
3 - (R) - 苯 基 - 吗 啉 ;
- 3 5) 4 - (2 - (咪 唑 基) 甲 基) - 2 - (S) - (3 , 5 - 二
(三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 3 - (R) - 苯 基 - 吗 啉 ;
- 3 6) 4 - (4 - (咪 唑 基) 甲 基) - 2 - (S) - (3 , 5 - 二
(三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 3 - (R) - 苯 基 - 吗 啉 ;
- 3 7) 4 - (氨 基 羰 基 甲 基) - 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三 氟
甲 基) 苄 氧 基) - 3 - (R) - 苯 基 - 吗 啉 ;
- 3 8) 4 - (2 - (咪 唑 基) 甲 基) - 2 - (S) - (3 , 5 - 二
(三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 3 - (S) - 苯 基 - 吗 啉 ;
- 3 9) 4 - (4 - (咪 唑 基) 甲 基) - 2 - (S) - (3 , 5 - 二
(三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 3 - (S) - 苯 基 - 吗 啉 ;

- 4 0) 4 - (2 - (咪唑基) 甲基) - 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (S) - 苯基 - 6 - (R) - 甲基 - 吗啉 ;
- 4 1) 4 - (4 - (咪唑基) 甲基) - 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (S) - 苯基 - 6 - (R) - 甲基 - 吗啉 ;
- 4 2) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 4 - ((6 - 羟基) 己基) - 3 - (R) - 苯基 - 吗啉 ;
- 4 3) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 4 - (5 - (甲基氨基羰基) 戊基) - 3 - (R) - 苯基 - 吗啉 ;
- 4 4) 4 - (3 - (1 , 2 , 4 - 三唑基) 甲基) - 2 - (3 , 5 - 二甲基苄氧基) - 3 - 苯基 - 吗啉 ;
- 4 5) 4 - (3 - (5 - 氧代 - 1 H , 4 H - 1 , 2 , 4 - 三唑基) 甲基) - 2 - (3 , 5 - 二甲基) 苄氧基) - 3 - 苯基 - 吗啉 ;
- 4 6) 4 - (3 - (1 , 2 , 4 - 三唑基) 甲基) - 2 - (3 , 5 - 二 (叔丁基) - 苄氧基) - 3 - 苯基 - 吗啉 ;
- 4 7) 4 - (3 - (5 - 氧代 - 1 H , 4 H - 1 , 2 , 4 - 三唑基) 甲基) - 2 - (3 , 5 - 二 (叔丁基) - 苄氧基) - 3 - 苯基 - 吗啉 ;
- 4 8) 4 - (3 - (1 , 2 , 4 - 三唑基) 甲基) - 2 - (3 - (叔丁基) - 5 - 甲基苄氧基) - 3 - 苯基 - 吗啉 ;
- 4 9) 4 - (3 - (5 - 氧代 - 1 H , 4 H - 1 , 2 , 4 - 三唑基) 甲基) - 2 - (3 - (叔丁基) - 5 - 甲基苄氧基) - 3 -

苯基—吗啉；

- 5 0) 4 — (3 — (1 , 2 , 4 — 三唑基) 甲基) — 2 — (3 — (三氟甲基) — 5 — 甲基苄氧基) — 3 — 苯基—吗啉；
- 5 1) 4 — (3 — (5 — 氧代 — 1 H , 4 H — 1 , 2 , 4 — 三唑基) 甲基) — 2 — (3 — (三氟甲基) — 5 — 甲基苄氧基) — 3 — 苯基吗啉；
- 5 2) 4 — (3 — (1 , 2 , 4 — 三唑基) 甲基 — 2 — (3 — (叔丁基) — 5 — (三氟甲基) 苄氧基) — 3 — 苯基—吗啉；
- 5 3) 4 — (3 — (5 — 氧代 — 1 H , 4 H — 1 , 2 , 4 — 三唑基) 甲基) — 2 — (3 — (叔丁基) — 5 — (三氟甲基) 苄氧基) — 3 — 苯基—吗啉；
- 5 4) 4 — (2 — (咪唑基) 甲基) — 2 — (3 , 5 — 二甲基苄氧基) — 3 — 苯基吗啉；
- 5 5) 4 — (4 — (咪唑基) 甲基) — 2 — (3 , 5 — 二甲基苄氧基) — 3 — 苯基—吗啉；
- 5 6) 4 — (2 — (咪唑基) 甲基) — 2 — (3 , 5 — 二 (叔丁基) — 苄氧基) — 3 — 苯基—吗啉；
- 5 7) 4 — (4 — (咪唑基) 甲基) — 2 — (3 , 5 — 二 (叔丁基) — 苄氧基) — 3 — 苯基—吗啉；
- 5 8) 4 — (2 — (咪唑基) 甲基) — 2 — (3 — (叔丁基) — 5 — 甲基苄氧基) — 3 — 苯基—吗啉；
- 5 9) 4 — (4 — (咪唑基) 甲基) — 2 — (3 — (叔丁基) — 5 — 甲基苄氧基) — 3 — 苯基—吗啉；
- 6 0) 4 — (2 — (咪唑基) 甲基) — 2 — (3 — (三氟甲基) —

- 5-甲基苄氧基)-3-苯基-吗啉;
- 6 1) 4-(4-(咪唑基)甲基)-2-(3-(三氟甲基)-5-甲基苄氧基)-3-苯基-吗啉;
- 6 2) 4-(2-(咪唑基)甲基)-2-(3-(叔丁基)-5-(三氟甲基)苄氧基)-3-苯基-吗啉;
- 6 2') 4-(4-(咪唑基)甲基)-2-(3-(叔丁基)-5-(三氟甲基)苄氧基)-3-苯基-吗啉;
- 6 3) 2-(S)-(3,5-二氯苄氧基)-3-(S)-苯基吗啉;
- 6 4) 2-(S)-(3,5-二氯苄氧基)-4-(3-(5-氧代-1,2,4-三唑基)甲基)-3-(S)-苯基吗啉;
- 6 5) 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-4-(甲氧羰基甲基)-3-(S)-苯基吗啉;
- 6 6) 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-4-(羧甲基)-3-(S)-苯基吗啉;
- 6 7) 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-4-((2-氨基乙基)氨基羰基甲基)-3-(S)-苯基吗啉;
- 6 8) 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-4-((3-氨基丙基)氨基羰基甲基)-3-(S)-苯基吗啉;
- 6 9) 4-苄基-5-(S),6-(R)-二甲基-3-(S)-苯基吗啉酮和4-苄基-5-(R),6-(S)-二甲基-3-(S)-苯基-吗啉酮(-morpholinone);
- 7 0) 2-(R)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-[5-

(S), 6 - (R) - 或 5 - (R), 6 - (S) - 二甲基]
- 3 - (S) - 苯基吗啉酮;

7 1) 2 - (S) - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - [5 -
(R), 6 - (S) 或 5 - (S), 6 - (R) - 二甲基]
- 3 - (S) - 苯基吗啉酮;

7 2) 2 - (R) - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 4 -
(3 - (1, 2, 4 - 三唑基) 甲基) - [5 - (S),
6 - (R) 或 5 - (R), 6 - (S) - 二甲基] - 3 -
(S) - 苯基吗啉酮;

7 3) 2 - (R) - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 4 -
(3 - (5 - 氧代 - 1, 2, 4 - 三唑基) 甲基) - [5 -
(S), 6 - (R) 或 5 - (R), 6 - (S) - 二甲基]
- 3 - (S) - 苯基吗啉酮;

7 4) 2 - (S) - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 4 -
(3 - (1, 2, 4 - 三唑基) 甲基) - [5 - (R),
6 - (S) 或 5 - (S), 6 - (R) - 二甲基] - 3 -
(S) - 苯基吗啉酮;

7 5) 2 - (S) - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 4 -
(3 - (5 - 氧代 - 1, 2, 4 - 三唑基) 甲基) - [5 -
(R), 6 - (S) 或 5 - (S), 6 - (R) - 二甲基]
- 3 - (S) - 苯基吗啉酮;

7 6) 2 - (S) - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 4 -
(2 - (1 - (4 - 苄基) 哌啶子基) 乙基) - 3 - (S)
- 苯基吗啉;

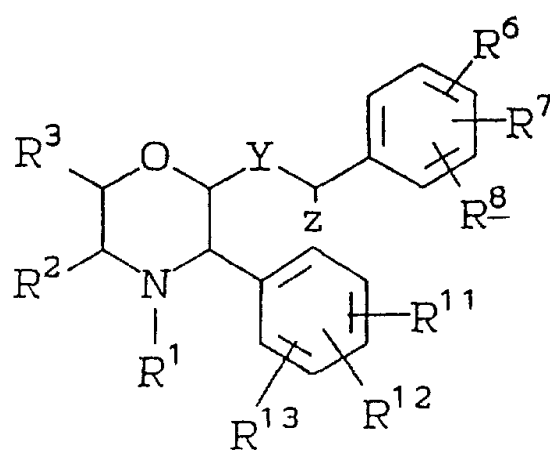
- 77) 3-(S)-(4-氟苯基)-4-苄基-2-吗啉酮；
- 78) 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)-4-苄基吗啉；
- 79) 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)吗啉；
- 80) 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)-4-(3-(5-氧代-1H,4H-1,2,4-三唑基)甲基吗啉；
- 81) 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-4-((3-吡啶基)甲基羰基)-3-(R)-苯基吗啉；
- 82) 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-4-(甲氧羰基戊基)-3-(R)-苯基-吗啉；
- 83) 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-4-(羧基戊基)-3-(R)-苯基-吗啉；
- 84) 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-4-(甲氨基羰基戊基)-6-氧代-己基)-3-(R)-苯基吗啉；

和它们的药学上可接受的盐。

6. 一种药物组合物，含有一种药学上可接受的载体和一种有效量的权利要求1的化合物。

7. 权利要求1-5中任一所述化合物用于制备可用于治疗哺乳动物中有关速激肽过量或速激肽受体阻塞引起的生理失调的药物。

8. 一种制备结构式IV化合物或其药学上可接受盐的方法：



IV

其中：

R^1 选自下列基团：

(1) 氢；

(2) C_{1-6} 烷基，未被取代或被选自下列一个或多个取代基所取代：

(a) 羟基，

(b) 氧代，

(c) C_{1-6} 烷氧基，

(d) 苯基- C_{1-3} 烷氧基，

(e) 苯基，

(f) $-CN$ ，

(g) 卤素，

(h) $-NR^9N^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 独立选自：

(i) 氢，

(ii) C_{1-6} 烷基

(iii) 羟基- C_{1-6} 烷基, 和

(iv) 苯基,

(i) - NR^9COR^{10} , 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(j) - $NR^9CO_2R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(k) - $CON.R^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(l) - COR^9 , 其中 R^9 的定义同上,

(m) - CO_2R^9 , 其中 R^9 的定义同上,

(n) 杂环, 其中该杂环选自:

(A) 苯并咪唑基,

(B) 苯并呋喃基,

(C) 苯并噻吩基,

(D) 苯并噁唑基,

(E) 呋喃基,

(F) 咪唑基,

(G) 吡啶基,

(H) 异噁唑基,

(I) 异噻唑基,

(J) 噁二唑基,

(K) 噁唑基,

(L) 吡嗪基,

(M) 吡唑基,

(N) 吡啶基,

(O) 嘧啶基,

- (P) 吡咯基,
- (Q) 喹啉基,
- (R) 四唑基,
- (S) 噻二唑基,
- (T) 噻唑基,
- (U) 噻吩基,
- (V) 三唑基,
- (W) 氮杂环丁烷基,
- (X) 1, 4 - 二噁烷基,
- (Y) 六氢吡啶基,
- (Z) 环氧乙烷基,
- (A A) 哌嗪基,
- (A B) 哌啶基,
- (A C) 吡咯烷基,
- (A D) 四氢呋喃基,
- (A E) 四氢噻吩基,

并且, 其中杂环是未取代或被选自下列一个或多个取代基所取代;

- (i) C_{1-6} 烷基, 未被取代的或被卤, $-CF_3$,
 $-OCH_3$ 或苯基取代,
- (ii) C_{1-6} 烷氧基,
- (iii) 氧代,
- (iv) 羟基,
- (v) 硫代,

(vi) $-SR^9$, 其中 R^9 的定义同上,

(vii) 卤素,

(viii) 氰基,

(ix) 苯基,

(x) 三氟甲基,

(xi) $-(CH_2)_m-NR^9N^{10}$, 其中 m
为 0、1 或 2, R^9 和 R^{10} 如上定义,

(xii) $-NR^9COR^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10}
如上定义,

(xiii) $-CONR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10}
如上定义,

(xiv) $-CO_2R^9$, 其中 R^9 如上定义,
和

(xv) $-(CH_2)_m-OR^9$, 其中 m 和 R^9
如上定义;

(3) C_{2-6} 链烯基, 未被取代的或被选自下列一个或多个取代
基所取代:

(a) 羟基,

(b) 氧代,

(c) C_{1-6} 烷氧基,

(d) 苯基- C_{1-3} 烷氧基,

(e) 苯基,

(f) $-CN$,

(g) 卤素,

- (h) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上 ,
- (i) $-\text{COR}^9$, 其中 R^9 定义同上 ,
- (j) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上 ,
- (k) 杂环 , 其中该杂环的定义同上 ;
- (4) C_{2-6} 炔基 ;
- (5) 苯基 , 未被取代或被选自下列一个或多个取代基所取代 :
- (a) 羟基 ,
- (b) C_{1-6} 烷氧基 ,
- (c) C_{1-6} 烷基 ,
- (d) C_{2-5} 链烯基 ,
- (e) 卤素 ,
- (f) $-\text{CN}$,
- (g) $-\text{NO}_2$,
- (h) $-\text{CF}_3$,
- (i) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, 其中 m , R^9 和 R^{10} 的定义同上 ,
- (j) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上 ,
- (k) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上 ,
- (l) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上 ,
- (m) $-\text{CO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上 ,
- (n) $-\text{COR}^9$, 其中 R^9 定义同上 ,
- (o) $-\text{CO}_2\text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上 ;

R^2 和 R^3 独立选自 :

- (1) 氢 ,

(2) 未取代或被一个或多个选自下述取代基取代的 C_{1-6} 烷基 :

(a) 羟基,

(b) 氧代,

(c) C_{1-6} 烷氧基,

(d) 苯基 - C_{1-3} 烷氧基,

(e) 苯基,

(f) - CN,

(g) 卤素,

(h) - $NR^9 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 和定义同上,

(j) - $NR^9 COR^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(j) - $NR^9 CO_2 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(k) - $CONR^9 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(l) - COR^9 , 其中 R^9 定义同上,

(m) - $CO_2 R^9$, 其中 R^9 定义同上;

(3) C_{2-6} 链烯基, 未被取代的或被选自下列一个或多个取代基所取代 :

(a) 羟基,

(b) 氧代,

(c) C_{1-6} 烷氧基,

(d) 苯基 - C_{1-3} 烷氧基,

(e) 苯基,

(f) - CN,

(g) 卤素,

(h) - $CONR^9 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

- (i) $-\text{COR}^9$, 其中 R^9 定义同上,
- (j) $-\text{CO}_2 \text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上;
- (4) C_{2-6} 炔基;
- (5) 苯基, 未被取代的或被选自下列一个或多个取代基所取代:
 - (a) 羟基,
 - (b) C_{1-6} 烷氧基,
 - (c) C_{1-6} 烷基,
 - (d) C_{2-5} 链烯基,
 - (e) 卤素,
 - (f) $-\text{CN}$,
 - (g) $-\text{NO}_2$,
 - (h) $-\text{CF}_3$,
 - (i) $-(\text{CH}_2)_m - \text{NR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 m , R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (j) $-\text{NR}^9 \text{COR}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (k) $-\text{NR}^9 \text{CO}_2 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (l) $-\text{CONR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (m) $-\text{CO}_2 \text{NR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (n) $-\text{COR}^9$, 其中 R^9 定义同上,
 - (o) $-\text{CO}_2 \text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上;

及基团 R^1 和 R^2 可以一起联结形成一个选自下列基团的杂环:

- (a) 吡咯烷基,
- (b) 哌啶基,
- (c) 吡咯基,

- (d) 吡啶基,
- (e) 咪唑基,
- (f) 噁唑基, 和
- (g) 噻唑基,

并且其中的杂环是未被取代的或被选自下列一个或多个取代基所取代:

- (i) C_{1-6} 烷基,
- (ii) 氧代,
- (iii) C_{1-6} 烷氧基,
- (iv) $-NR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (v) 卤素, 和
- (vi) 三氟甲基;

以及基团 R^2 和 R^3 可以一起联结形成一个选自下列基团的碳环:

- (a) 环戊基,
- (b) 环己基,
- (c) 苯基,

并且其中碳环是未被取代的或被选自下列一个或多个取代基所取代:

- (i) C_{1-6} 烷基,
- (ii) C_{1-6} 烷氧基
- (iii) $-NR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 和定义同上,
- (iv) 卤素, 和
- (v) 三氟甲基;

及基团 R^2 和 R^3 可以一起联结形成一个选自下列基团的杂环:

- (a) 吡咯烷基,
- (b) 哌啶基,
- (c) 吡咯基,
- (d) 吡啶基,
- (e) 咪唑基,
- (f) 呋喃基,
- (g) 噁唑基,
- (h) 噻吩基, 和
- (i) 噻唑基,

其中杂环是未被取代或被选自下列一个或多个取代基所取代:

- (i) C_{1-6} 烷基,
- (ii) 氧代,
- (iii) C_{1-6} 烷氧基,
- (iv) $-N R^9 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (v) 卤素, 和
- (vi) 三氟甲基;

R^6 、 R^7 和 R^8 独立选自下列基团:

- (1) 氢;
- (2) C_{1-6} 烷基, 未被取代或被选自下列一个或多个取代基取代:
 - (a) 羟基,
 - (b) 氧代,
 - (c) C_{1-6} 烷氧基,
 - (d) 苯基- C_{1-3} 烷氧基,

- (e) 苯基,
 - (f) $-\text{CN}$,
 - (g) 卤素,
 - (h) $-\text{NR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (i) $-\text{NR}^9 \text{COR}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (j) $-\text{NR}^9 \text{CO}_2 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (k) $-\text{CONR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 定义同上,
 - (l) $-\text{COR}^9$, 其中 R^9 定义同上, 和
 - (m) $\text{CO}_2 \text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上;
- (3) C_{2-6} 链烯基, 未被取代或被选自下列一个或多个取代基所取代:
- (a) 羟基,
 - (b) 氧代,
 - (c) C_{1-6} 烷氧基,
 - (d) 苯基- C_{1-3} 烷氧基,
 - (e) 苯基,
 - (f) $-\text{CN}$,
 - (g) 卤素,
 - (h) $-\text{CONR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (i) $-\text{COR}^9$, 其中 R^9 定义同上,
 - (j) $\text{CO}_2 \text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上;
- (4) C_{2-6} 炔基;
- (5) 苯基, 未取代的或被选自下列一个或多个取代基所取代:
- (a) 羟基,

- (b) C_{1-6} 烷氧基,
- (c) C_{1-6} 烷基,
- (d) C_{2-5} 链烯基,
- (e) 卤素,
- (f) $-CN$,
- (g) $-NO_2$,
- (h) $-CF_3$,
- (i) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$, 其中 m , R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (j) $-NR^9COR^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (k) $-NR^9CO_2R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (l) $-CONR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (m) $-CO_2NR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (n) $-COR^9$, 其中 R^9 定义同上,
- (o) $-CO_2R^9$, 其中 R^9 定义同上;
- (6) 卤素,
- (7) $-CN$,
- (8) $-CF_3$,
- (9) $-NO_2$,
- (10) $-SR^{14}$, 其中 R^{14} 为氢或 C_{1-6} 烷基,
- (11) $-SOR^{14}$, 其中 R^{14} 的定义同上,
- (12) $-SO_2R^{14}$, 其中 R^{14} 的定义同上,
- (13) NR^9COR^{10} , 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (14) $CONR^9COR^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(1 5) $\text{NR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(1 6) $\text{NR}^9 \text{CO}_2 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(1 7) 羟基,

(1 8) C_{1-6} 烷基,

(1 9) COR^9 , 其中 R^9 的定义同上,

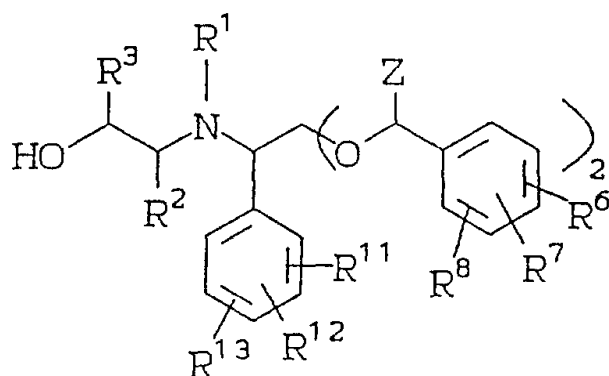
(2 0) $\text{CO}_2 \text{R}^9$, 其中 R^9 的定义同上;

R^{11} , R^{12} 和 R^{13} 独立选自 R^6 , R^7 和 R^8 的定义;

Y 是 $-\text{O}-$;

Z 是氢或 C_{1-4} 烷基;

该方法包括将式 V 化合物



V

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 如上定义;

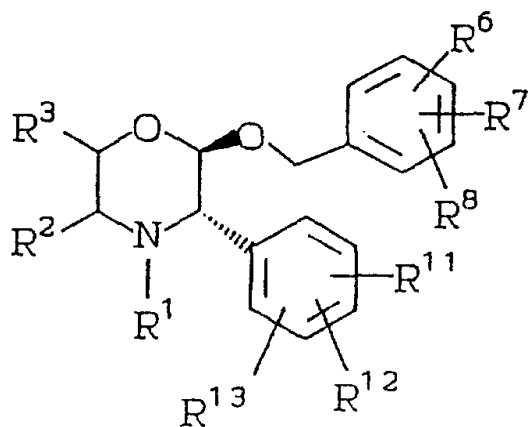
与一种选自下面的无机或有机酸:

甲苯磺酸、甲磺酸、硫酸, 盐酸及其混合物,

在一种选自下面的非质子传递溶剂中:

甲苯，苯，二甲基甲酰胺，四氢呋喃，二乙醚，二甲氧基乙烷，乙酸乙酯及其混合物在温度从 0 °C 至溶剂回流温度下反应足够时间产生结构式 IV 化合物。

9. 一种制备结构式 VI 化合物或其药学上可接受盐的方法



VI

其中：

R¹ 选自下列基团：

- (1) 氢；
- (2) C₁₋₆ 烷基，未被取代或被选自下列一个或多个取代基所取代：
 - (a) 羟基，
 - (b) 氧代，
 - (c) C₁₋₆ 烷氧基，
 - (d) 苯基 - C₁₋₃ 烷氧基，
 - (e) 苯基，
 - (f) - CN，

(g) 卤素,

(h) $-N R^9 N^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 独立选自:

(i) 氢,

(ii) C_{1-6} 烷基

(iii) 羟基- C_{1-6} 烷基, 和

(iv) 苯基,

(i) $-N R^9 C O R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(j) $-N R^9 C O_2 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(k) $-C O N R^9 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(l) $-C O R^9$, 其中 R^9 的定义同上,

(m) $-C O_2 R^9$, 其中 R^9 的定义同上,

(n) 杂环, 其中该杂环选自下列基团:

(A) 苯并咪唑基,

(B) 苯并呋喃基,

(C) 苯并噻吩基,

(D) 苯并噁唑基,

(E) 呋喃基,

(F) 咪唑基,

(G) 吡啶基,

(H) 异噁唑基,

(I) 异噻唑基,

(J) 噁二唑基,

(K) 噁唑基,

(L) 吡嗪基,

- (M) 吡唑基,
- (N) 吡啶基,
- (O) 嘧啶基,
- (P) 吡咯基,
- (Q) 喹啉基,
- (R) 四唑基,
- (S) 噻二唑基,
- (T) 噻唑基,
- (U) 噻吩基,
- (V) 三唑基,
- (W) 氮杂环丁烷基,
- (X) 1, 4 - 二噁烷基,
- (Y) 六氢吡庚因基,
- (Z) 环氧乙烷基,
- (A A) 哌嗪基,
- (A B) 哌啶基,
- (A C) 吡咯烷基,
- (A D) 四氢呋喃基,
- (A E) 四氢噻吩基,

并且, 其中杂环是未取代或被选自下列一个或多个取代基所取代;

- (i) C_{1-6} 烷基, 未被取代的或被卤, $-CF_3$,
 $-OCH_3$ 或苯基取代,
- (ii) C_{1-6} 烷氧基,

- (iii) 氧代,
- (iv) 羟基,
- (v) 硫代,
- (vi) $-SR^9$, 其中 R^9 的定义同上,
- (vii) 卤素,
- (viii) 氰基,
- (ix) 苯基,
- (x) 三氟甲基,
- (xi) $-(CH_2)_m-NR^9N^{10}$, 其中 m 为 0、1 或 2, R^9 和 R^{10} 如上定义,
- (xii) $-NR^9COR^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 如上定义,
- (xiii) $-CONR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 如上定义,
- (xiv) $-CO_2R^9$, 其中 R^9 如上定义,
- 和
- (xv) $-(CH_2)_m-OR^9$, 其中 m 和 R^9 如上定义;

(3) C_{2-6} 链烯基, 未被取代的或被选自下列一个或多个取代基所取代:

- (a) 羟基,
- (b) 氧代,
- (c) C_{1-5} 烷氧基,
- (d) 苯基- C_{1-3} 烷氧基,

- (e) 苯基,
 - (f) $-CN$,
 - (g) 卤素,
 - (h) $-CONR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (i) $-COR^9$, 其中 R^9 定义同上,
 - (j) $-CO_2R^9$, 其中 R^9 定义同上,
 - (k) 杂环, 其中该杂环的定义同上;
- (4) C_{2-6} 炔基;
- (5) 苯基, 未被取代或被选自下列一个或多个取代基所取代:
- (a) 羟基,
 - (b) C_{1-6} 烷氧基,
 - (c) C_{1-6} 烷基,
 - (d) C_{2-5} 链烯基,
 - (e) 卤素,
 - (f) $-CN$,
 - (g) $-NO_2$,
 - (h) $-CF_3$
 - (i) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$, 其中 m , R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (j) $-NR^9COR^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (k) $-NR^9CO_2R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (l) $-CONR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (m) $-CO_2NR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (n) $-COR^9$, 其中 R^9 定义同上,

(o) - CO₂ R⁹ , 其中 R⁹ 定义同上 ;

R² 和 R³ 独立选自下列基团 :

(1) 氢 ,

(2) C₁₋₆ 烷基 , 未被取代或被选自下列一个或多个取代基所取代 :

(a) 羟基 ,

(b) 氧代 ,

(c) C₁₋₆ 烷氧基 ,

(d) 苯基 - C₁₋₃ 烷氧基 ,

(e) 苯基 ,

(f) - CN ,

(g) 卤素 ,

(h) - NR⁹ R¹⁰ , 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 和定义同上 ,

(j) - NR⁹ COR¹⁰ , 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 的定义同上 ,

(j) - NR⁹ CO₂ R¹⁰ , 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 的定义同上 ,

(k) - CONR⁹ R¹⁰ , 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 的定义同上 ,

(l) - COR⁹ , 其中 R⁹ 定义同上 ,

(m) - CO₂ R⁹ , 其中 R⁹ 定义同上 ;

(3) C₂₋₆ 链烯基 , 未被取代的或被选自下列一个或多个取代基所取代 :

(a) 羟基 ,

(b) 氧代 ,

(c) C₁₋₆ 烷氧基 ,

(d) 苯基 - C₁₋₃ 烷氧基 ,

- (e) 苯基,
 - (f) $-\text{CN}$,
 - (g) 卤素,
 - (h) $-\text{CONR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (i) $-\text{COR}^9$, 其中 R^9 定义同上,
 - (j) $-\text{CO}_2 \text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上;
- (4) C_{2-6} 炔基;
- (5) 苯基, 未被取代的或被选自下列一个或多个取代基所取代:
- (a) 羟基,
 - (b) C_{1-6} 烷氧基,
 - (c) C_{1-6} 烷基,
 - (d) C_{2-5} 链烯基,
 - (e) 卤素,
 - (f) $-\text{CN}$,
 - (g) $-\text{NO}_2$,
 - (h) $-\text{CF}_3$,
 - (i) $-(\text{CH}_2)_m - \text{NR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 m , R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (j) $-\text{NR}^9 \text{COR}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (k) $-\text{NR}^9 \text{CO}_2 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (l) $-\text{CONR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (m) $-\text{CO}_2 \text{NR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (n) $-\text{COR}^9$, 其中 R^9 定义同上,
 - (o) $-\text{CO}_2 \text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上;

及基团 R^1 和 R^2 可以一起联结形成一个选自下列基团的杂环：

- (a) 吡咯烷基，
- (b) 哌啶基，
- (c) 吡咯基，
- (d) 吡啶基，
- (e) 咪唑基，
- (f) 噁唑基，和
- (g) 噻唑基，

并且其中的杂环是未被取代的或被选自下列一个或多个取代基所取代：

- (i) C_{1-6} 烷基，
- (ii) 氧代，
- (iii) C_{1-6} 烷氧基，
- (iv) $-NR^9R^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，
- (v) 卤素，和
- (vi) 三氟甲基；

以及基团 R^2 和 R^3 可以一起联结形成一个选自下列基团的碳环：

- (a) 环戊基，
- (b) 环己基，
- (c) 苯基，

并且其中碳环是未被取代的或被选自下列一个或多个取代基所取代：

- (i) C_{1-6} 烷基，
- (ii) C_{1-6} 烷氧基

(iii) $-NR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 和定义同上,

(iv) 卤素, 和

(v) 三氟甲基;

及基团 R^2 和 R^3 可以一起联结形成一个选自下列基团的杂环:

(a) 吡咯烷基,

(b) 哌啶基,

(c) 吡咯基,

(d) 吡啶基,

(e) 咪唑基,

(f) 呋喃基,

(g) 噁唑基,

(h) 噻吩基, 和

(i) 噻唑基,

其中杂环是未被取代或被选自下列一个或多个取代基所取代:

(i) C_{1-6} 烷基,

(ii) 氧代,

(iii) C_{1-6} 烷氧基,

(iv) $-NR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(v) 卤素, 和

(vi) 三氟甲基;

R^6 、 R^7 和 R^8 独立选自下列基团:

(1) 氢;

(2) C_{1-6} 烷基, 未被取代或被选自下列一个或多个取代基取代:

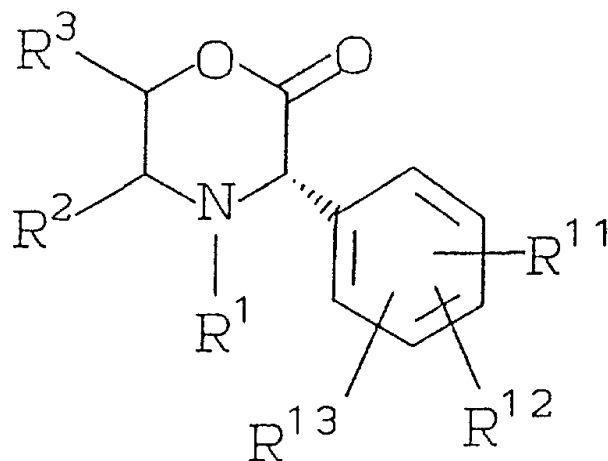
- (a) 羟基,
 - (b) 氧代,
 - (c) C_{1-6} 烷氧基,
 - (d) 苯基- C_{1-3} 烷氧基,
 - (e) 苯基,
 - (f) $-CN$,
 - (g) 卤素,
 - (h) $-NR^9 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (i) $-NR^9 COR^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (j) $-NR^9 CO_2 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (k) $-CONR^9 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 定义同上,
 - (l) $-COR^9$, 其中 R^9 定义同上, 和
 - (m) $-CO_2 R^9$, 其中 R^9 定义同上;
- (3) C_{2-6} 链烯基, 未被取代或被选自下列一个或多个取代基所取代:
- (a) 羟基,
 - (b) 氧代,
 - (c) C_{1-6} 烷氧基,
 - (d) 苯基- C_{1-3} 烷氧基,
 - (e) 苯基,
 - (f) $-CN$,
 - (g) 卤素,
 - (h) $-CONR^9 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (i) $-COR^9$, 其中 R^9 定义同上,

- (j) $\text{CO}_2 \text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上 ;
- (4) C_{2-6} 炔基 ;
- (5) 苯基, 未取代的或被选自下列一个或多个取代基所取代 :
- (a) 羟基,
 - (b) C_{1-6} 烷氧基,
 - (c) C_{1-6} 烷基,
 - (d) C_{2-5} 链烯基,
 - (e) 卤素,
 - (f) $-\text{CN}$,
 - (g) $-\text{NO}_2$,
 - (h) $-\text{CF}_3$,
 - (i) $-(\text{CH}_2)_m - \text{NR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 m , R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (j) $-\text{NR}^9 \text{COR}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (k) $-\text{NR}^9 \text{CO}_2 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (l) $-\text{CONR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (m) $-\text{CO}_2 \text{NR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (n) $-\text{COR}^9$, 其中 R^9 定义同上,
 - (o) $-\text{CO}_2 \text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上 ;
- (6) 卤素,
- (7) $-\text{CN}$,
- (8) $-\text{CF}_3$,
- (9) $-\text{NO}_2$,
- (10) $-\text{SR}^{14}$, 其中 R^{14} 为氢或 C_{1-6} 烷基,

- (1 1) - S O R ¹⁴ , 其中 R ¹⁴ 的定义同上,
- (1 2) - S O ₂ R ¹⁴ , 其中 R ¹⁴ 的定义同上,
- (1 3) N R ⁹ C O R ¹⁰ , 其中 R ⁹ 和 R ¹⁰ 的定义同上,
- (1 4) C O N R ⁹ C O R ¹⁰ , 其中 R ⁹ 和 R ¹⁰ 的定义同上,
- (1 5) N R ⁹ R ¹⁰ , 其中 R ⁹ 和 R ¹⁰ 的定义同上,
- (1 6) N R ⁹ C O ₂ R ¹⁰ , 其中 R ⁹ 和 R ¹⁰ 的定义同上,
- (1 7) 羟基,
- (1 8) C ₁₋₆ 烷氧基,
- (1 9) C O R ⁹ , 其中 R ⁹ 的定义同上,
- (2 0) C O ₂ R ⁹ , 其中 R ⁹ 的定义同上;

R ¹¹ , R ¹² 和 R ¹³ 独立选自 R ⁶ , R ⁷ 和 R ⁸ 的定义;

该方法包括将式 VII 化合物:



VII

其中 R ¹ , R ² , R ³ , R ¹¹ , R ¹² 和 R ¹³ 如上述定义;

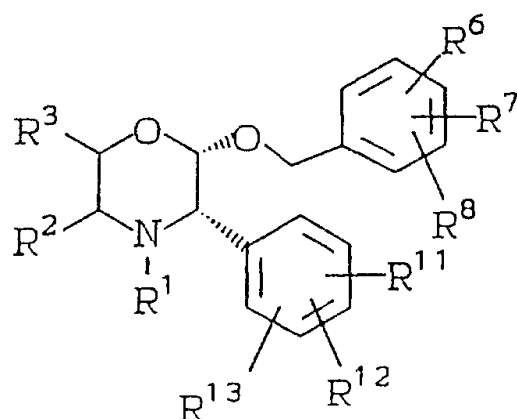
与选自下面的氢化物还原剂:

二异丁基氢化铝，

三（仲—丁基）硼氢化锂，和氢化锂铝，

在有机溶剂中在低温下反应，分离所得醇；接着在氢化钠存在下在有机溶剂中通过使所得醇与苄基卤（其中苄基被 R^6 ， R^7 和 R^8 所取代，其中 R^6 ， R^7 和 R^8 如上述定义）烷基化足够时间产生结构式 VI 化合物。

10. 一种制备结构式 VIII 化合物或其药学上可接受盐的方法：



VIII

其中：

R^1 选自下列基团：

(1) 氢；

(2) C_{1-6} 烷基，未被取代或被选自下列一个或多个取代基所取代：

(a) 羟基，

(b) 氧代，

(c) C_{1-6} 烷氧基，

- (d) 苯基 - C₁₋₃ 烷氧基,
- (e) 苯基,
- (f) - CN,
- (g) 卤素,
- (h) - NR⁹ N¹⁰, 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 独立选自:
 - (i) 氢,
 - (ii) C₁₋₆ 烷基
 - (iii) 羟基 - C₁₋₆ 烷基, 和
 - (iv) 苯基,
- (i) - NR⁹ COR¹⁰, 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 的定义同上,
- (j) - NR⁹ CO₂ R¹⁰, 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 的定义同上,
- (k) - CONR⁹ R¹⁰, 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 的定义同上,
- (l) - COR⁹, 其中 R⁹ 的定义同上,
- (m) - CO₂ R⁹, 其中 R⁹ 的定义同上,
- (n) 杂环, 其中该杂环选自下列基团:
 - (A) 苯并咪唑基,
 - (B) 苯并呋喃基,
 - (C) 苯并噻吩基,
 - (D) 苯并噁唑基,
 - (E) 呋喃基,
 - (F) 咪唑基,
 - (G) 吡啶基,
 - (H) 异噁唑基,
 - (I) 异噻唑基,

- (J) 噁二唑基，
- (K) 噁唑基，
- (L) 吡嗪基，
- (M) 吡唑基，
- (N) 吡啶基，
- (O) 噻啶基，
- (P) 吡咯基，
- (Q) 喹啉基，
- (R) 四唑基，
- (S) 噻二唑基，
- (T) 噻唑基，
- (U) 噻吩基，
- (V) 三唑基，
- (W) 氮杂环丁烷基，
- (X) 1，4-二噁烷基，
- (Y) 六氢吡啶基，
- (Z) 环氧乙烷基，
- (A A) 哌嗪基，
- (A B) 哌啶基，
- (A C) 吡咯烷基，
- (A D) 四氢呋喃基，
- (A E) 四氢噻吩基，

并且，其中杂环是被未取代或被选自下列一个或多个取代基所取代；

(i) C_{1-6} 烷基, 未被取代的或被卤, $-CF_3$,
 $-OCH_3$ 或苯基取代,

(ii) C_{1-6} 烷氧基,

(iii) 氧代,

(iv) 羟基,

(v) 硫代,

(vi) $-SR^9$, 其中 R^9 的定义同上,

(vii) 卤素,

(viii) 氰基,

(ix) 苯基,

(x) 三氟甲基,

(xi) $-(CH_2)_m-NR^9N^{10}$, 其中 m
为 0、1 或 2, R^9 和 R^{10} 如上定义,

(xii) $-NR^9COR^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10}
如上定义,

(xiii) $-CONR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10}
如上定义,

(xiv) $-CO_2R^9$, 其中 R^9 如上定义,
和

(xv) $-(CH_2)_m-OR^9$, 其中 m 和 R^9
如上定义;

(3) C_{2-6} 链烯基, 未被取代的或被选自下列一个或多个取代
基所取代:

(a) 羟基,

- (b) 氧代,
 - (c) C_{1-6} 烷氧基,
 - (d) 苯基- C_{1-3} 烷氧基,
 - (e) 苯基,
 - (f) $-CN$,
 - (g) 卤素,
 - (h) $-CONR^9 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (i) $-COR^9$, 其中 R^9 定义同上,
 - (j) $-CO_2 R^9$, 其中 R^9 定义同上,
 - (k) 杂环, 其中该杂环的定义同上;
- (4) C_{2-6} 炔基;
- (5) 苯基, 未被取代或被选自下列一个或多个取代基所取代:
- (a) 羟基,
 - (b) C_{1-6} 烷氧基,
 - (c) C_{1-6} 烷基,
 - (d) C_{2-5} 链烯基,
 - (e) 卤素,
 - (f) $-CN$,
 - (g) $-NO_2$,
 - (h) $-CF_3$,
 - (i) $-(CH_2)_m -NR^9 R^{10}$, 其中 m , R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (j) $-NR^9 COR^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (k) $-NR^9 CO_2 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(l) - $\text{CONR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(m) - $\text{CO}_2 \text{NR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(n) - COR^9 , 其中 R^9 定义同上,

(o) - $\text{CO}_2 \text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上;

R^2 和 R^3 独立选自下列基团:

(1) 氢,

(2) C_{1-6} 烷基, 未被取代或被选自下列一个或多个取代基所取代:

(a) 羟基,

(b) 氧代,

(c) C_{1-6} 烷氧基,

(d) 苯基 - C_{1-3} 烷氧基,

(e) 苯基,

(f) - CN ,

(g) 卤素,

(h) - $\text{NR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 和定义同上,

(j) - $\text{NR}^9 \text{COR}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(j) - $\text{NR}^9 \text{CO}_2 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(k) - $\text{CONR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(l) - COR^9 , 其中 R^9 定义同上,

(m) - $\text{CO}_2 \text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上;

(3) C_{2-6} 链烯基, 未被取代的或被选自下列一个或多个取代基所取代:

(a) 羟基,

- (b) 氧代,
- (c) C_{1-6} 烷氧基,
- (d) 苯基- C_{1-3} 烷氧基,
- (e) 苯基,
- (f) $-CN$,
- (g) 卤素,
- (h) $-CONR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (i) $-COR^9$, 其中 R^9 定义同上,
- (j) $-CO_2R^9$, 其中 R^9 定义同上;
- (4) C_{2-6} 炔基;
- (5) 苯基, 未被取代的或被选自下列一个或多个取代基所取代:
 - (a) 羟基,
 - (b) C_{1-6} 烷氧基,
 - (c) C_{1-6} 烷基,
 - (d) C_{2-5} 链烯基,
 - (e) 卤素,
 - (f) $-CN$,
 - (g) $-NO_2$,
 - (h) $-CF_3$,
 - (i) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$, 其中 m , R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (j) $-NR^9COR^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (k) $-NR^9CO_2R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (l) $-CONR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(m) - $\text{CO}_2 \text{NR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(n) - COR^9 , 其中 R^9 定义同上,

(o) - $\text{CO}_2 \text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上;

及基团 R^1 和 R^2 可以一起联结形成一个选自下列基团的杂环:

(a) 吡咯烷基,

(b) 哌啶基,

(c) 吡咯基,

(d) 吡啶基,

(e) 咪唑基,

(f) 噁唑基, 和

(g) 噻唑基,

并且其中的杂环是未被取代的或被选自下列一个或多个取代基所取代:

(i) C_{1-6} 烷基,

(ii) 氧代,

(iii) C_{1-6} 烷氧基,

(iv) - $\text{NR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(v) 卤素, 和

(vi) 三氟甲基;

以及基团 R^2 和 R^3 可以一起联结形成一个选自下列基团的碳环:

(a) 环戊基,

(b) 环己基,

(c) 苯基,

并且其中碳环是未被取代的或被选自下列一个或多个取代基所取

代：

- (i) C_{1-6} 烷基，
- (ii) C_{1-6} 烷氧基
- (iii) $-NR^9R^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 和定义同上，
- (iv) 卤素，和
- (v) 三氟甲基；

及基团 R^2 和 R^3 可以一起联结形成一个选自下列基团的杂环：

- (a) 吡咯烷基，
- (b) 哌啶基，
- (c) 吡咯基，
- (d) 吡啶基，
- (e) 咪唑基，
- (f) 呋喃基，
- (g) 噁唑基，
- (h) 噻吩基，和
- (i) 噻唑基，

其中杂环是未被取代或被选自下列一个或多个取代基所取代：

- (i) C_{1-6} 烷基，
- (ii) 氧代，
- (iii) C_{1-6} 烷氧基，
- (iv) $-NR^9R^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，
- (v) 卤素，和
- (vi) 三氟甲基；

R^6 、 R^7 和 R^8 独立选自下列基团：

- (1) 氢；
- (2) C_{1-6} 烷基，未被取代或被选自下列一个或多个取代基取代：
- (a) 羟基，
 - (b) 氧代，
 - (c) C_{1-6} 烷氧基，
 - (d) 苯基 - C_{1-3} 烷氧基，
 - (e) 苯基，
 - (f) $-CN$ ，
 - (g) 卤素，
 - (h) $-NR^9 R^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，
 - (i) $-NR^9 COR^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，
 - (j) $-NR^9 CO_2 R^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，
 - (k) $-CONR^9 R^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 定义同上，
 - (l) $-COR^9$ ，其中 R^9 定义同上，和
 - (m) $-CO_2 R^9$ ，其中 R^9 定义同上；
- (3) C_{2-6} 链烯基，未被取代或被选自下列一个或多个取代基所取代：
- (a) 羟基，
 - (b) 氧代，
 - (c) C_{1-6} 烷氧基，
 - (d) 苯基 - C_{1-3} 烷氧基，
 - (e) 苯基，
 - (f) $-CN$ ，

- (g) 卤素,
- (h) $-\text{CONR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (i) $-\text{COR}^9$, 其中 R^9 定义同上,
- (j) $\text{CO}_2 \text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上;
- (4) C_{2-6} 炔基;
- (5) 苯基, 未取代的或被选自下列一个或多个取代基所取代:
 - (a) 羟基,
 - (b) C_{1-6} 烷氧基,
 - (c) C_{1-6} 烷基,
 - (d) C_{2-5} 链烯基,
 - (e) 卤素,
 - (f) $-\text{CN}$,
 - (g) $-\text{NO}_2$,
 - (h) $-\text{CF}_3$,
 - (i) $-(\text{CH}_2)_m - \text{NR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 m , R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (j) $-\text{NR}^9 \text{COR}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (k) $-\text{NR}^9 \text{CO}_2 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (l) $-\text{CONR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (m) $-\text{CO}_2 \text{NR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (n) $-\text{COR}^9$, 其中 R^9 定义同上,
 - (o) $-\text{CO}_2 \text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上;
- (6) 卤素,
- (7) $-\text{CN}$,

(8) - C F ₃ ,

(9) - N O ₂ ,

(1 0) - S R ¹⁴ , 其中 R ¹⁴ 为氢或 C ₁₋₆ 烷基,

(1 1) - S O R ¹⁴ , 其中 R ¹⁴ 的定义同上,

(1 2) - S O ₂ R ¹⁴ , 其中 R ¹⁴ 的定义同上,

(1 3) N R ⁹ C O R ¹⁰ , 其中 R ⁹ 和 R ¹⁰ 的定义同上,

(1 4) C O N R ⁹ C O R ¹⁰ , 其中 R ⁹ 和 R ¹⁰ 的定义同上,

(1 5) N R ⁹ R ¹⁰ , 其中 R ⁹ 和 R ¹⁰ 的定义同上,

(1 6) N R ⁹ C O ₂ R ¹⁰ , 其中 R ⁹ 和 R ¹⁰ 的定义同上,

(1 7) 羟基,

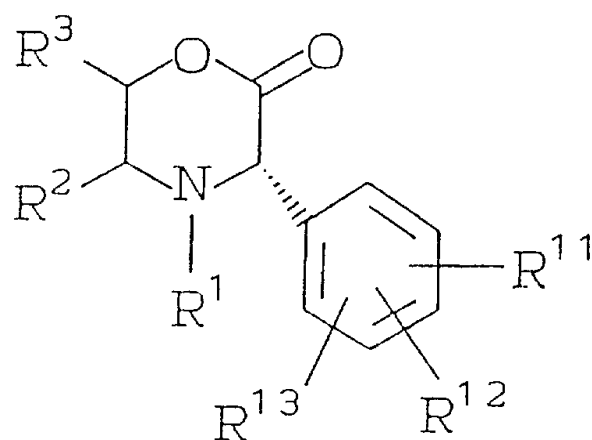
(1 8) C ₁₋₆ 烷氧基,

(1 9) C O R ⁹ , 其中 R ⁹ 的定义同上,

(2 0) C O ₂ R ⁹ , 其中 R ⁹ 的定义同上;

R ¹¹ , R ¹² 和 R ¹³ 独立选自 R ⁶ , R ⁷ 和 R ⁸ 的定义;

该方法包括将式 IX 化合物:



IX

其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} , R^{12} 和 R^{13} 如上述定义；

与选自下面的氢化物还原剂：

二异丁基氢化铝，

三（仲—丁基）硼氢化锂，和氢化锂铝，

在有机溶剂中在低温下反应；

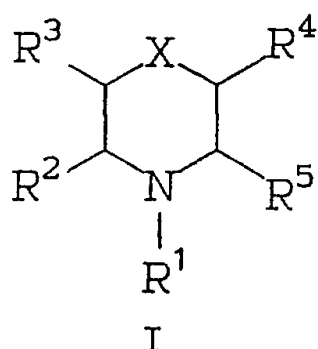
接着在有机溶剂中在低温下通过使所得醇／醇盐与苯基甲基离去基团试剂（其中苯基是被 R^6 , R^7 和 R^8 所取代，其中 R^6 , R^7 和 R^8 如上述定义及其中离去基团选自三氟甲磺酸酯，甲磺酸酯，甲苯磺酸酯，对—硝基苯磺酸酯，溴和碘）烷基化足够时间产生结构式Ⅷ化合物。

说明书

吗啡和硫代吗啡速激肽受体拮抗药

本申请是与申请号 0 7 / 9 7 1, 4 4 8, 申请日 1 9 9 2, 1 1, 4 的申请有关的部分继续申请, 而上述申请是申请号 0 7 / 9 0 5, 9 7 6, 申请日 1 9 9 2, 6, 2 9 的部分继续申请。

本发明涉及由结构式 I 所代表的新化合物:



其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 X 在后面定义。

本发明也涉及含有这些新化合物作为活性成分的药物制剂, 这些新化合物及它们的制剂在治疗某些疾病中的应用。

本发明化合物是速激肽受体拮抗药并且用于治疗炎症, 疼痛或偏头痛和哮喘。

当然, 这些化合物中的一些也是钙通道阻塞剂并且用于治疗心血管疾病如心绞痛, 高血压或局部缺血。

历史上已经成功的止痛法是对中枢神经系统使用鸦片制剂及辅助

类似物，以及对末梢神经使用对胃具有副作用效果的环氧合酶对。物质 P 拮抗药包括既可对中枢神经也可对末梢神经诱发痛觉缺失的药物。另外物质 P 拮抗药可以抑制神经原炎。

物质 P 的神经肽受体（神经激肽-1，NK-1）广泛分布在整个哺乳动物的神经系统（特别是脑和脊神经节），循环系统和末梢组织（特别是十二指肠和空肠）中，并且涉及调节多种性质不同的生物过程。这些包括对嗅觉、视觉、听力、疼痛、运动控制、胃运动、血管舒张、流涎，和排尿有感觉性知觉（B. Pernow, Pharmacol. Rev., 1983, 35, 85-141）。NK₁ 和 NK₂ 受体亚型与突触的传递有关（Laneuville等人, Life Sci., 42: 1295-1305 (1988)）。

物质 P 受体是 G 蛋白偶合受体总科的一员。根据活化配体和生物功能，该总科具有受体的相当多不同的组。除了速激肽受体以外，该受体总科包括视蛋白类，肾上腺素能受体，蝇蕈碱受体，多巴胺受体，5-羟色胺受体，甲状腺刺激激素受体，黄体素激素-绒毛膜促性腺激素受体，致癌基因碎片产品，酵母结合因子受体，Dictyostelium cAMP 受体，及其它激素和神经传递物的受体（参见 A. D. Hershey, 等人 J. Biol. Chem., 1991, 266: 4366-4373）。

物质 P（本文也称为“SP”）是属于肽的速激肽族中的自然产生的十一肽，后者是由于它们对血管外平滑肌组织的快速收缩作用而如此命名的。速激肽以保存的羧基终端序列 Phe - X - Gly - Leu - Met - NH₂ 而被识别。除了 SP 外，已知哺乳动物速激肽，还包括神经激肽 A 和神经激肽 B。通用的命名法指定 SP，神经激肽 A，和神

神经肽 B 的受体分别为 NK - 1 , NK - 2 和 NK - 3 。

更准确地说, 物质 P 是一种具有药理活性的神经肽, 它产生于哺乳动物中并且具有下面所示特有的氨基酸序列:

Arg - Pro - Lys - Pro - Gln - Gln - Phe - Phe - Gly - Leu
- Met - NH₂ (Chang 等人, Nature New Biol . 232,86 (1971) ;
D . F . Veber 等人, U . S . 专利号 4 , 6 8 0 , 2 8 3)

神经肽 A 具有下列氨基酸序列:

His - Lys - Thr - Asp - Ser - Phe - Val - Gly - Leu - Met
- NH₂ 。

神经肽 B 具有下列氨基酸序列:

Asp - Met - His - Asp - Phe - Val - Gly - Leu - Met -
NH₂ 。

物质 P 作为血管舒张药, 抑制药, 刺激流涎药并且产生增强的毛细渗透性, 根据剂量和动物的疼痛的应答性, 它也能在哺乳动物中产生痛觉缺失和痛觉过敏, (参见 R . C . A . Frederickson 等人, Science, 199, 1359 (1978); P . Oehme 等人, Science , 208, 305 (1980)) 并且在感觉传递和疼痛知觉中起作用 (T. M. Jessell , Advan . Biochem . Psychopharmacol. 28, 189 (1981))。例如, 据信物质 P 特别还涉及疼痛感觉的神经传递 [Otsuka 等人, "Role of Substance P as a Sensory Transmitter in Spinal Cord and Sympathetic Ganglia" 的 1982 Substance P in the Nervous System , Ciba Foundation Symposium 91, 13 - 34 (Pitman 出版) 和 Otsuka 和 Yanagisawa , "Does Substance P et as a Pain Transmitter ?" T I P S (1987,

12) 8 , 506 - 510]。特别是物质P已经显示出与偏头痛中的疼痛传递有关 [参见B . E . B . Sandberg等人, Journal of Medicinal Chemistry , 25 , 1009 (1982)) 及关节炎中的疼痛传递有关 (Levine等人, Science , (1984) 226 547 - 549)。这些肽也与胃肠 (GI) 失调和GI道疾病有关, 如肠炎, 溃疡性结肠炎和节段性回肠炎, 等 [参见 Mantyh 等人, Neuroscience , 25 (3) , 817 - 37 (1988) 和D . Regoli的 "Trends in Cluster Headache" Ed . F . Sicuteri等人, Elsevier Scientific Publishers , Amsterdam , 1987, PP . 85 - 95))。

对于物质P起作用的关节炎也假设有神经原性机理 (Kidd等人, "A Neurogenic Mechanism for Symmetric Arthritis" 在 The Lancet 中, 1989, 11, 11和Gronblad等人, "Neuropeptides in Synovium of Patients With Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis" 在 J . Rheumatol . (1988) 15 (12) 1807 - 10)。因此, 可以相信物质P与疾病中的炎症如类风湿关节炎和骨关节炎应答有关 (O'Byrne 等人, 在 Arthritis and Rheumatism 中 (1990) 33 - 1023 - 8)。速激肽拮抗药可适用的其它疾病区是过敏性疾病 (Hamelet等人, Can . J . Pharmacol . Physiol . (1988) 66, 1361 - 7), 免疫调节 (Lotz等人, Science (1988) 241, 1218 - 21, Kimball等人, J . Immunol . (1988) 141 (10) 3564 - 9 和A . Perianin 等人, Biochem . Biophys . Res . Commun . 161 520 (1989)) 血管舒张, 支气管痉挛, 内脏的反射或神经元控制

(Mantyh等人, PNAS (1988) 85 3235-9)和, 停止或减慢Alzheimer型老年痴呆症, Alzheimer病和Downs综合症中的 β -淀粉样-传递神经变性的改变的可能性(Yankner等人, Science, (1990) 250 279-82)。物质P也在脱神经髓鞘疾病如多发性硬化和肌萎缩性侧索硬化中起作用[J. Lubner - Narod等人, 在C. I. N. P. XV III th Congress, 介绍的海报, 28th June - 2nd July, 1992, in Press]。对于神经激肽-1 (NK-1)和/或神经激肽-2 (NK-2)拮抗药有选择的受体可以用于治疗哮喘病(Frossard等人, Life Sci., 49, 1941-1953 (1991); Advenier, 等人, Biochem. Biophys. Res. Comm., 184 (3), 1418-1424 (1992))。

物质P拮抗药可用于调节哺乳动物气道的神经原性粘液分泌因此提供了以粘液分泌, 特别是以膀胱纤维变性表征的疾病的治疗和症状的缓解[S. Ramnarine, 等人, 在1993 A L A / A T S Int'l Conference发表的摘要, 16-19, 1993, 5, 出版于Am. Rev. of Respiratory Dis., 1993, 5, in Press]。

最近, 某些人企图提供一种可作为物质P及其它速激肽类肽拮抗药的肽类似物, 以便更有效地治疗各种失调及上面所列疾病。参见, 例如欧洲专利申请(E P O公开号0, 347, 802、0,401,177和0, 412, 452)公开了各种肽类作为神经激肽A拮抗药。类似地, E P O公开号0, 336, 230公开了七肽, 它是用于治疗哮喘的物质P拮抗药。Merck U. S. 专利4, 680, 283, 也公开了物质P的肽类似物。

在U. S. 专利号4, 501, 733中描述了某些速激肽抑制

剂，通过用 T r p 残基取代物质 P 序列中的残基。

G B - A - 2 2 1 6 5 2 9 描述了进一步分类的速激肽受体拮抗剂，有以线性或环状型式的单体或二聚的六或七肽单元。

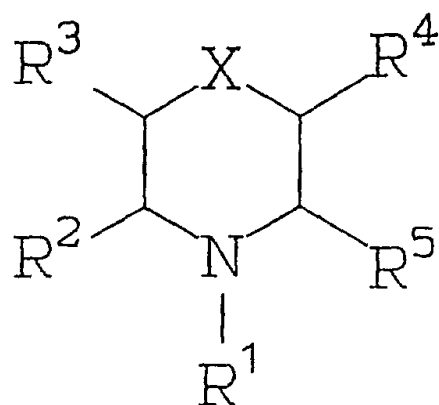
这种物质的类肽性质从新陈代谢的观点来言很不稳定以致于不能在治疗疾病中作为实际治疗剂。另一方面，本发明的非肽类拮抗药没有这个缺点，因为从新陈代谢的观点预料它们比前面讨论的药剂更稳定。

现有技术已知氯苯氨丁酸 (β - (氨乙基) - 4 - 氯 - 苯丙酸) 在中枢神经系统内能有效地阻塞物质 P 的兴奋性活性，但是由于在许多区域，其它化合物如乙酰胆碱和谷氨酸的兴奋性响应也被抑制，因此，不认为氯苯氨丁酸是一种特异性的物质 P 拮抗药。Pfizer W I P O 专利申请 (P C T 公开号 W O 9 0 / 0 5 5 2 5 , W O 9 0 / 0 5 7 2 9 , W O 9 1 / 1 8 8 9 9 , W O 9 2 / 1 2 1 5 1 和 W O 9 2 / 1 2 1 5 2) 和刊物 (Science , 2 5 1 , 4 3 5 - 4 3 7 (1 9 9 1) ; Science 2 5 1 , 4 3 7 - 4 3 9 (1 9 9 1) ; J. Med. Chem. , 3 5 , 2 5 9 1 - 2 6 0 0 (1 9 9 2) 公开了 2 - 芳基甲基 - 3 - 取代的氨基 - 奎宁环衍生物，其中公开了它作为有用的物质 P 拮抗药用于治疗胃肠疾病，中枢神经系统失调，炎症和疼痛或偏头疼。Glaxo 欧洲专利申请 (E P O 公开号 0 , 3 6 0 , 3 9 0) 公开了各种螺内酰胺 - 取代的氨基酸和肽类，它们是物质 P 的拮抗剂或激动剂。Pfizer W I P O 专利申请 (P C T 公开号 W O 9 2 / 0 6 0 7 9) 公开了含氮非芳香杂环的稠环类似物通过调节过量的物质 P 进行治病。Pfizer W I P O 专利申请 (P C T 公开号 W O 9 2 / 1 5 5 8 5) 公开了 1 - 氮杂双环 [3 . 2 . 2] 壬烷 - 3 - 胺衍生物作为物质 P

拮抗药。Sanofi刊物 (Life Sci., 50 PL 101 - PL 106 (1992)) 公开了4-苯基哌啶衍生物作为神经激肽A (NK2) 受体的拮抗药。

Howson等人 (Biorg. & Med. Chem. Lett., 2 (6) 559 - 564 (1992)) 公开了某些3-氨基和3-氧奎宁环化合物并且它们连接到物质P受体上。EPO公开号0,499,313公开了某些3-氧和3-硫代氮杂双环化合物作为速激肽拮抗剂。U.S. 专利号3,506,673公开了某些3-羟基奎宁环化合物作为中枢神经系统兴奋剂。Pfizer EPO专利申请 (EPO 公开号0,436,334) 公开了某些3-氨基哌啶化合物作为物质P拮抗药。U.S. 专利号5,064,838公开了某些1,4-二取代的哌啶基化合物作为止痛药。PCT公开号WO 92/12128公开了某些哌啶和吡咯烷化合物作为止痛药。Peyronel, 等人 (Biorg & Med. Chem. Lett., 2 (1), 37-40 (1992)) 公开了稠环吡咯烷化合物作为物质P拮抗药。EPO公开号0,360,390公开了某些螺内酰胺衍生物作为物质P拮抗药。U.S. 专利号4,804,661公开了某些哌嗪化合物作为止痛药。U.S. 专利号4,943,578公开了某些哌嗪化合物用于治疗疼痛。PCT公开号WO 92/01679公开了某些1,4-二取代哌嗪用于治疗与多巴胺能短缺有关的精神失调。

由结构式 I 所代表的本发明新化合物：



或其药学上可接受的盐，

其中：

R^1 代表选自下列的基团：

(1) 氢；

(2) 未取代或被一个或多个选自下述的取代基取代的 C_{1-6} 烷基：

(a) 羟基，

(b) 氧代，

(c) C_{1-6} 烷氧基，

(d) 苯基- C_{1-3} 烷氧基，

(e) 苯基，

(f) $-CN$ ，

(g) 卤素，

(h) $-NR^9N^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 独立选自：

(i) 氢，

(ii) C_{1-6} 烷基

(iii) 羟基- C_{1-6} 烷基，和

(iv) 苯基,

(i) - N R⁹ C O R¹⁰, 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 的定义同上,

(j) - N R⁹ C O₂ R¹⁰, 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 的定义同上,

(k) - C O N R⁹ R¹⁰, 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 的定义同上,

(l) - C O R⁹, 其中 R⁹ 的定义同上,

(m) - C O₂ R⁹, 其中 R⁹ 的定义同上,

(n) 杂环, 其中该杂环选自:

(A) 苯并咪唑基,

(B) 苯并呋喃基,

(C) 苯并噻吩基,

(D) 苯并噁唑基,

(E) 呋喃基,

(F) 咪唑基,

(G) 吡啶基,

(H) 异噁唑基,

(I) 异噻唑基,

(J) 噁二唑基,

(K) 噁唑基,

(L) 吡嗪基,

(M) 吡啶基,

(N) 吡啶基,

(O) 嘧啶基,

(P) 吡咯基,

(Q) 喹啉基,

- (R) 四唑基，
- (S) 噻二唑基，
- (T) 噻唑基，
- (U) 噻吩基，
- (V) 三唑基，
- (W) 氮杂环丁烷基，
- (X) 1, 4 - 二噁烷基，
- (Y) 六氢吡庚因基，
- (Z) 环氧乙烷基，
- (A A) 哌嗪基，
- (A B) 哌啶基，
- (A C) 吡咯烷基，
- (A D) 四氢呋喃基，和
- (A E) 四氢噻吩基，

并且，其中所述杂环为未取代的或被一个或多个选自下述取代基取代：

- (i) 未取代的或被卤素， $-CF_3$ ， $-OCH_3$ ，
或苯基取代的 C_{1-6} 烷基，
- (ii) C_{1-6} 烷氧基，
- (iii) 氧代，
- (iv) 羟基，
- (v) 硫代，
- (vi) $-SR^a$ ， 其中 R^a 的定义同上，
- (vii) 卤素，

(viii) 氟基,

(ix) 苯基,

(x) 三氟甲基,

(xi) $-(CH_2)_m-NR^9N^{10}$, 其中 m
为 0、1 或 2, R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(xii) $-NR^9COR^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10}
的定义同上,

(xiii) $-CONR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10}
的定义同上,

(xiv) $-CO_2R^9$, 其中 R^9 定义同上,
和

(xv) $-(CH_2)_m-OR^9$, 其中 m 和 R^9
定义同上;

(3) 未取代的或被一个或多个选自下列取代基取代的 C_{2-6} 链
烯基:

(a) 羟基,

(b) 氧代,

(c) C_{1-6} 烷氧基,

(d) 苯基- C_{1-3} 烷氧基,

(e) 苯基,

(f) $-CN$,

(g) 卤素,

(h) $-CONR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(i) $-COR^9$, 其中 R^9 定义同上,

- (j) $-\text{CO}_2 \text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上,
- (k) 杂环, 其中该杂环的定义同上;
- (4) C_{2-6} 炔基;
- (5) 未取代或被一个或多个选自下述取代基取代的苯基:
 - (a) 羟基,
 - (b) C_{1-6} 烷氧基,
 - (c) C_{1-6} 烷基,
 - (d) C_{2-5} 链烯基,
 - (e) 卤素,
 - (f) $-\text{CN}$,
 - (g) $-\text{NO}_2$,
 - (h) $-\text{CF}_3$,
 - (i) $-(\text{CH}_2)_m - \text{NR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 m , R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (j) $-\text{NR}^9 \text{COR}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (k) $-\text{NR}^9 \text{CO}_2 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (l) $-\text{CONR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (m) $-\text{CO}_2 \text{NR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (n) $-\text{COR}^9$, 其中 R^9 定义同上,
 - (o) $-\text{CO}_2 \text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上;

R^2 和 R^3 独立选自:

- (1) 氢,
- (2) 未取代或被一个或多个选自下述取代基取代的 C_{1-6} 烷基:
 - (a) 羟基,

- (b) 氧代,
 - (c) C_{1-6} 烷氧基,
 - (d) 苯基- C_{1-3} 烷氧基,
 - (e) 苯基,
 - (f) $-CN$,
 - (g) 卤素,
 - (h) $-NR^9 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 和定义同上,
 - (i) $-NR^9 COR^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (j) $-NR^9 CO_2 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (k) $-CONR^9 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (l) $-COR^9$, 其中 R^9 定义同上,
 - (m) $-CO_2 R^9$, 其中 R^9 定义同上;
- (3) 未取代的或被一个或多个选自下述取代基取代的 C_{2-6} 链烯基:
- (a) 羟基,
 - (b) 氧代,
 - (c) C_{1-6} 烷氧基,
 - (d) 苯基- C_{1-3} 烷氧基,
 - (e) 苯基,
 - (f) $-CN$,
 - (g) 卤素,
 - (h) $-CONR^9 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (i) $-COR^9$, 其中 R^9 定义同上,
 - (j) $-CO_2 R^9$, 其中 R^9 定义同上;

(4) C_{2-6} 炔基；

(5) 未取代的或被一个或多个选自下述取代基取代的苯基：

(a) 羟基，

(b) C_{1-6} 烷氧基，

(c) C_{1-6} 烷基，

(d) C_{2-5} 链烯基，

(e) 卤素，

(f) $-CN$ ，

(g) $-NO_2$ ，

(h) $-CF_3$ ，

(i) $-(CH_2)_m - NR^9 R^{10}$ ，其中 m ， R^9 和 R^{10} 的定义同上，

(j) $-NR^9 COR^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，

(k) $-NR^9 CO_2 R^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，

(l) $-CONR^9 R^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，

(m) $-CO_2 NR^9 R^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，

(n) $-COR^9$ ，其中 R^9 定义同上，

(o) $-CO_2 R^9$ ，其中 R^9 定义同上；

R^1 和 R^2 可一同连结形成选自下列基团的杂环：

(a) 吡咯烷基，

(b) 哌啶基，

(c) 吡咯基，

(d) 吡啶基，

(e) 咪唑基，

(f) 噁唑基, 和

(g) 噻唑基,

其中所述杂环为未取代或被一个或多个选自下述取代基取代:

(i) C_{1-6} 烷基,

(ii) 氧代,

(iii) C_{1-6} 烷氧基,

(iv) $-NR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(v) 卤素, 和

(vi) 三氟甲基;

以及 R^2 和 R^3 可一同连结形成选自下述基团的碳环:

(a) 环戊基,

(b) 环己基,

(c) 苯基,

并且其中所述碳环可以是未取代或被一个或多个选自下述取代基取代:

(i) C_{1-6} 烷基,

(ii) C_{1-6} 烷氧基

(iii) $-NR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 和定义同上,

(iv) 卤素, 和

(v) 三氟甲基;

并且 R^2 和 R^3 可一同连结成选自下述基团的杂环:

(a) 吡咯烷基,

(b) 哌啶基,

(c) 吡咯基,

- (d) 吡啶基,
- (e) 咪唑基,
- (f) 呋喃基,
- (g) 噁唑基,
- (h) 噻吩基, 和
- (i) 噻唑基,

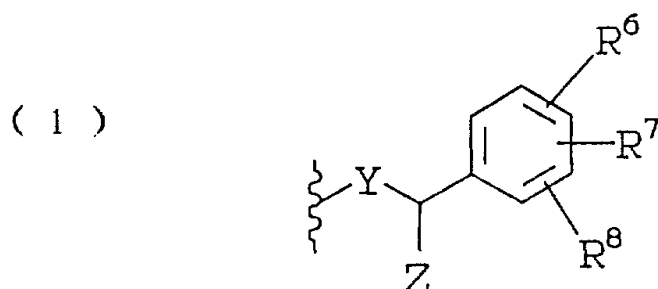
其中所述杂环为未取代或被一个或多个选自下述取代基取代:

- (i) C_{1-6} 烷基,
- (ii) 氧代,
- (iii) C_{1-6} 烷氧基,
- (iv) $-NR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (v) 卤素, 和
- (vi) 三氟甲基;

X 选自:

- (1) $-O-$,
- (2) $-S-$,
- (3) $-SO-$, 和
- (4) $-SO_2-$;

R^4 选自下列基团:



(2) $-Y-C_{1-8}$ 烷基，其中烷基为未取代或被一个或多个选自下述取代基取代：

- (a) 羟基，
- (b) 氧代，
- (c) C_{1-6} 烷氧基，
- (d) 苯基- C_{1-3} 烷氧基，
- (e) 苯基，
- (f) $-CN$ ，
- (g) 卤素，
- (h) $-NR^9 R^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，
- (i) $-NR^9 COR^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，
- (j) $-NR^9 CO_2 R^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，
- (k) $-CONR^9 R^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 定义同上，
- (l) $-COR^9$ ，其中 R^9 定义同上，和
- (m) $CO_2 R^9$ ，其中 R^9 定义同上，

(3) $-Y-C_{2-6}$ 链烯基，其中该链烯基为未取代或被一个或多个选自下述取代基取代：

- (a) 羟基，
- (b) 氧代，
- (c) C_{1-6} 烷氧基，
- (d) 苯基- C_{1-3} 烷氧基，
- (e) 苯基，
- (f) $-CN$ ，
- (g) 卤素，

- (h) $-\text{CONR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (i) $-\text{COR}^9$, 其中 R^9 定义同上, 和
- (j) $\text{CO}_2 \text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上;
- (4) $-\text{O}(\text{CO})-\text{苯基}$, 其中该苯基为未取代或被一个或多个 R^6 , R^7 和 R^8 取代;

R^9 选自下列基团:

- (1) 未取代或被一个或多个 R^{11} , R^{12} 和 R^{13} 取代的苯基;
- (2) 未取代或被一个或多个选自下列取代基取代 C_{1-8} 烷基:
 - (a) 羟基,
 - (b) 氧代,
 - (c) C_{1-6} 烷氧基,
 - (d) 苯基- C_{1-3} 烷氧基,
 - (e) 苯基,
 - (f) $-\text{CN}$,
 - (g) 卤素,
 - (h) $-\text{NR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (i) $-\text{NR}^9 \text{COR}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (j) $-\text{NR}^9 \text{CO}_2 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (k) $-\text{CONR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 定义同上,
 - (l) $-\text{COR}^9$, 其中 R^9 定义同上, 和
 - (m) $\text{CO}_2 \text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上;
- (3) 未取代或被一个或多个选自下列取代基取代的 C_{2-6} 链烯基:
 - (a) 羟基,

- (b) 氧代,
- (c) C_{1-6} 烷氧基,
- (d) 苯基 - C_{1-3} 烷氧基,
- (e) 苯基,
- (f) - CN,
- (g) 卤素,
- (h) - CONR⁹ R¹⁰, 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 的定义同上,
- (i) - COR⁹, 其中 R⁹ 定义同上,
- (j) CO₂ R⁹, 其中 R⁹ 定义同上;

(4) 杂环, 其中该杂环定义同上;

R⁶、R⁷ 和 R⁸ 独立选自下列基团:

- (1) 氢;
- (2) 未取代或被一个或多个选自下列取代基取代的 C_{1-6} 烷基:
 - (a) 羟基,
 - (b) 氧代,
 - (c) C_{1-6} 烷氧基,
 - (d) 苯基 - C_{1-3} 烷氧基,
 - (e) 苯基,
 - (f) - CN,
 - (g) 卤素,
 - (h) - NR⁹ R¹⁰, 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 的定义同上,
 - (i) - NR⁹ COR¹⁰, 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 的定义同上,
 - (j) - NR⁹ CO₂ R¹⁰, 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 的定义同上,
 - (k) - CONR⁹ R¹⁰, 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 定义同上,

- (1) $-\text{COR}^9$, 其中 R^9 定义同上, 和
- (m) $\text{CO}_2 \text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上;
- (3) 未取代或被一个或多个选自下列取代基取代的 C_{2-6} 链烯基:
 - (a) 羟基,
 - (b) 氧代,
 - (c) C_{1-6} 烷氧基,
 - (d) 苯基- C_{1-3} 烷氧基,
 - (e) 苯基,
 - (f) $-\text{CN}$,
 - (g) 卤素,
 - (h) $-\text{CONR}^9 \text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
 - (i) $-\text{COR}^9$, 其中 R^9 定义同上,
 - (j) $\text{CO}_2 \text{R}^9$, 其中 R^9 定义同上;
- (4) C_{2-6} 炔基;
- (5) 未取代或被一个或多个选自下列取代基取代的苯基:
 - (a) 羟基,
 - (b) C_{1-6} 烷氧基,
 - (c) C_{1-6} 烷基,
 - (d) C_{2-5} 链烯基,
 - (e) 卤素,
 - (f) $-\text{CN}$,
 - (g) $-\text{NO}_2$,
 - (h) $-\text{CF}_3$,

(i) - $(CH_2)_m - NR^9 R^{10}$, 其中 m , R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(j) - $NR^9 COR^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(k) - $NR^9 CO_2 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(l) - $CONR^9 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(m) - $CO_2 NR^9 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(n) - COR^9 , 其中 R^9 定义同上,

(o) - $CO_2 R^9$, 其中 R^9 定义同上;

(6) 卤素,

(7) - CN ,

(8) - CF_3 ,

(9) - NO_2 ,

(10) - SR^{14} , 其中 R^{14} 为氢或 C_{1-6} 烷基,

(11) - SOR^{14} , 其中 R^{14} 的定义同上,

(12) - $SO_2 R^{14}$, 其中 R^{14} 的定义同上,

(13) $NR^9 COR^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(14) $CONR^9 COR^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(15) $NR^9 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(16) $NR^9 CO_2 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,

(17) 羟基,

(18) C_{1-6} 烷氧基,

(19) COR^9 , 其中 R^9 的定义同上,

(20) $CO_2 R^9$, 其中 R^9 的定义同上;

R^{11} , R^{12} 和 R^{13} 独立选自 R^6 , R^7 和 R^8 的定义;

Y 选自：

- (1) 单键，
- (2) $-O-$ ，
- (3) $-S-$ ，
- (4) $-CO-$ ，
- (5) $-CH_2-$ ，
- (6) $-CHR^{15}-$ ， 和
- (7) $-CR^{15}R^{16}-$ ， 其中 R^{15} 和 R^{16} 独立选自下列基团：

(a) 未取代或被一个或多个选自下述取代基取代的 C_{1-6} 烷基：

- (i) 羟基，
- (ii) 氧代，
- (iii) C_{1-6} 烷氧基，
- (iv) 苯基- C_{1-3} 烷氧基，
- (v) 苯基，
- (vi) $-CN$ ，
- (vii) 卤素，
- (viii) $-NR^9R^{10}$ ， 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，
- (ix) $-NR^9COR^{10}$ ， 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，
- (x) $-NR^9CO_2R^{10}$ ， 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上，
- (xi) $-CONR^9R^{10}$ ， 其中 R^9 和 R^{10} 定义同上，
- (xii) $-COR^9$ ， 其中 R^9 定义同上， 和
- (xiii) CO_2R^9 ， 其中 R^9 定义同上；

(b) 未取代或被一个或多个选自下列取代基取代的苯基：

- (i) 羟基,
- (ii) C_{1-6} 烷氧基,
- (iii) C_{1-6} 烷基,
- (iv) C_{2-5} 链烯基,
- (v) 卤素,
- (vi) $-CN$,
- (vii) $-NO_2$,
- (viii) $-CF_3$,
- (ix) $-(CH_2)_m - NR^9 R^{10}$, 其中 m , R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (x) $-NR^9 COR^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (xi) $-NR^9 CO_2 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (xii) $-CONR^9 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (xiii) $-CO_2 NR^9 R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 的定义同上,
- (xiv) $-COR^9$, 其中 R^9 定义同上,
- (xv) $-CO_2 R^9$, 其中 R^9 定义同上;

Z 选自:

- (1) 氢,
- (2) C_{1-4} 烷基, 和
- (3) 羟基, 条件是当 Y 为 $-O-$ 时, Z 不能为羟基, 或者, 当 Y 为 $-CHR^{15}$ 时, 则 Z 和 R^{15} 可一同连结成双键。

本发明化合物包含有不对称中心, 因而本发明包括所有光学异构体和其混合物。

此外, 具有碳-碳双键的本发明化合物可以以 Z-和 E-形式存

在，但这些化合物的所有异构形式均包含在本发明内。

当任何可变基团（如烷基，芳基， R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 等）在任何可变结构或式 I 中的存在超过一处时，其在各存在处的定义与其它存在处的定义是独立的。

此文中术语“烷基”包括指定碳原子数的直链，支链，或环状烷基。“烷基”实例包括甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异-，仲-和叔-丁基，戊基，己基，庚基，3-乙基丁基，环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基，norbornyl等等。“烷氧基”表示通过氧桥连结的具有指定碳原子数的烷基，如甲氧基，乙氧基，丙氧基，丁氧基和戊氧基。“链烯基”包括含有给定碳原子数的具有直链或支链构型，且至少含有一个不饱和现象的烃链，不饱和现象可存在在链的任何地方，如乙烯基，丙烯基，丁烯基，戊烯基，二甲基戊烯基等等，适当时，包括 E 和 Z 形式。这里所用的“卤素”或“卤”指氟，氯，溴和碘。

术语“芳基”指苯基或萘基，它们可以为未取代或被一个、二个或三个选自卤素， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基， $-NO_2$ ， CF_3 ， C_{1-4} 烷硫基，OH， $-N(R^6)_2$ ， $-CO_2R^6$ ， C_{1-4} -全氟烷基， C_{3-6} 全氟环烷基，和四唑-5-基的取代基取代。

术语“杂芳基”指包含 1 至 3 个选自 O，N 和 S 杂原子的未取代，单取代或二取代的五或六员芳杂环，其中所述取代基选自 $-OH$ ， $-SH$ ， $-C_{1-4}$ 烷基， $-C_{1-4}$ 烷氧基， $-CF_3$ ，卤， $-NO_2$ ， $-CO_2R^9$ ， $-N(R^9R^{10})$ 和稠合苯并基团；

本专业人员容易理解，药学上可接受的盐包括，但不局限于，与无机酸形成的盐，如盐酸盐，硫酸盐，磷酸盐，二磷酸盐（diphosphate），

氢溴酸盐，和硝酸盐或有机酸形成的盐，如苹果酸盐，马来酸盐，富马酸盐，酒石酸盐，琥珀酸盐，柠檬酸盐，乙酸盐，乳酸盐，甲磺酸盐，对-甲苯磺酸盐，2-羟乙基磺酸盐，双羟萘酸盐，水杨酸盐和硬脂酸盐。同样药学上可接受的阳离子包括，但不局限于，钠，钾，钙，铝，锂和铵。

优选的式 (I) 化合物中：

R¹ 选自下述基团：

(1) 被一个或多个选自下列取代基取代的 C₁₋₆ 烷基：

(a) 杂环，其中该杂环选自：

(A) 苯并咪唑基，

(B) 咪唑基，

(C) 异噁唑基，

(D) 异噻唑基，

(E) 噁二唑基，

(F) 吡嗪基，

(G) 吡唑基，

(H) 吡啶基，

(I) 吡咯基，

(J) 四唑基，

(K) 噻二唑基，

(L) 三唑基，和

(M) 嘧啶基，

并且，其中所述杂环为未取代的或被一个或多个选自下述取代基取代：

- (i) 未取代或被卤素、 $-\text{CF}_3$ ， $-\text{OCH}_3$ ，
或苯基取代的 C_{1-6} 烷基，
- (ii) C_{1-6} 烷氧基
- (iii) 氧代
- (iv) 硫代
- (v) 氰基
- (vi) $-\text{SCH}_3$
- (vii) 苯基
- (viii) 羟基
- (ix) 三氟甲基
- (x) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ，其中 m 为 0，
1 或 2， R^9 和 R^{10} 独立选自：
 - (I) 氢，
 - (II) C_{1-6} 烷基，
 - (III) 羟基- C_{1-6} 烷基，和
 - (IV) 苯基，
- (xi) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定义
同上，和
- (xii) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 的定
义同上；

R^2 和 R^3 独立选自：

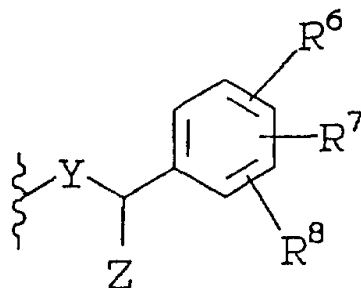
- (1) 氢，
- (2) C_{1-6} 烷基，
- (3) C_{2-6} 链烯基，和

(4) 苯基；

X 为 $-O-$ ；

R^4 代表：

(1)



R^5 代表未取代或被卤素取代的苯基；

R^6 、 R^7 和 R^8 独立选自：

(1) 氢，

(2) C_{1-6} 烷基，

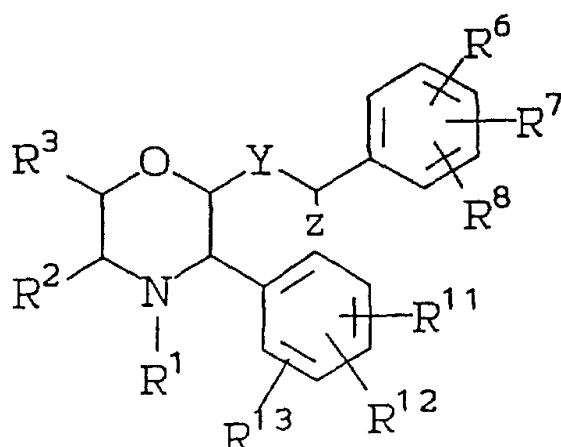
(3) 卤素，和

(4) $-CF_3$ ；

Y 为 $-O-$ ；和

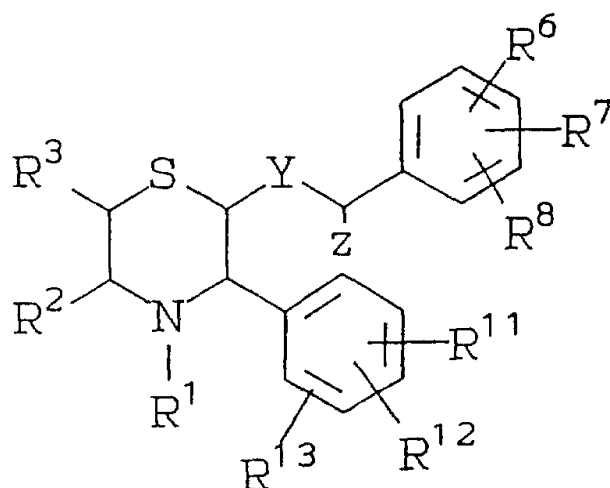
Z 代表氢或 C_{1-4} 烷基。

本发明新化合物实例为其中 X 为 O ， R^4 为 $-YCHZ-$ 苯基以及 R^5 为苯基的下述结构式化合物或其药学上可接受的盐：



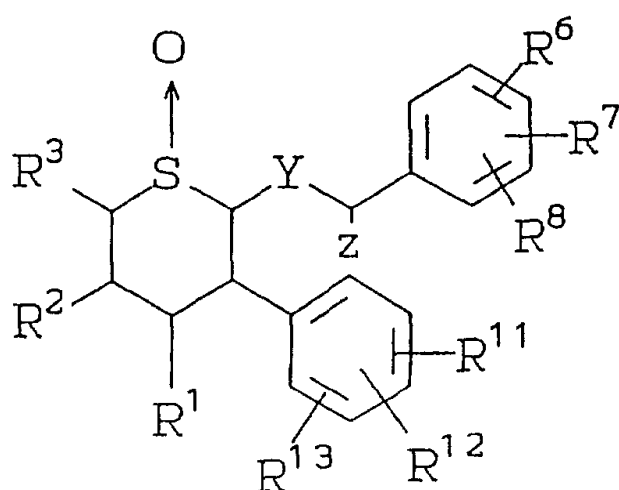
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 Y 及 Z 的定义同上。

本发明新化合物的另一实例为其中 X 为 S ， R^4 为 $-Y-CHZ$ - 苯基，及 R^5 为苯基的下述结构式化合物或其药学上可接受的盐：



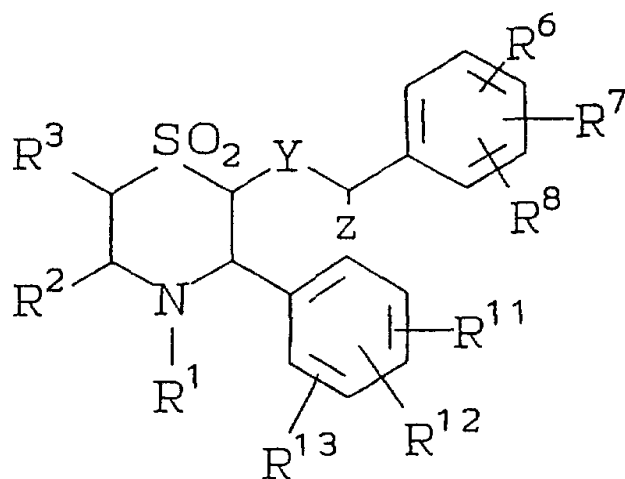
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 Y 及 Z 的定义同上。

本发明新化合物的又一实例为其中 X 为 SO ， R^4 为 $-Y-CHZ$ - 苯基，及 R^5 为苯基的下述结构式化合物或其药学上可接受的盐：



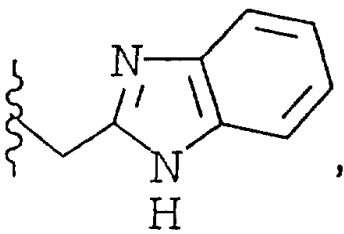
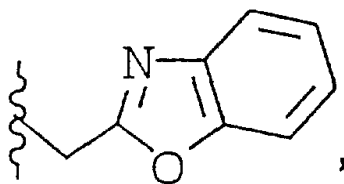
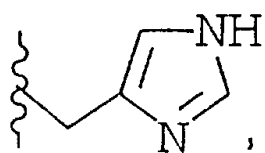
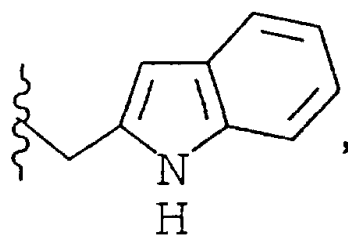
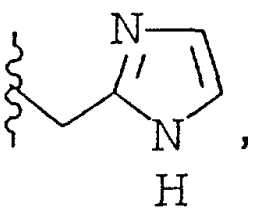
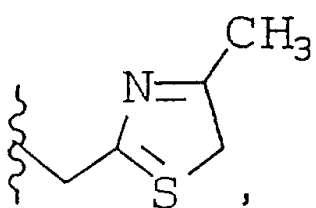
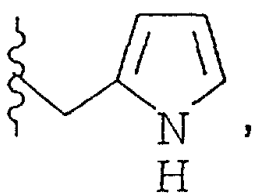
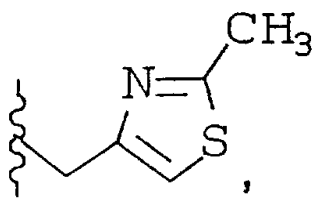
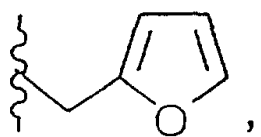
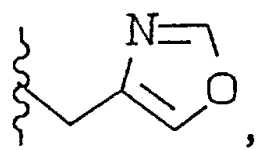
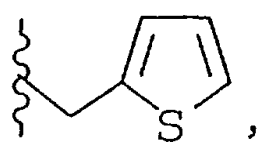
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 Y 及 Z 的定义同上。

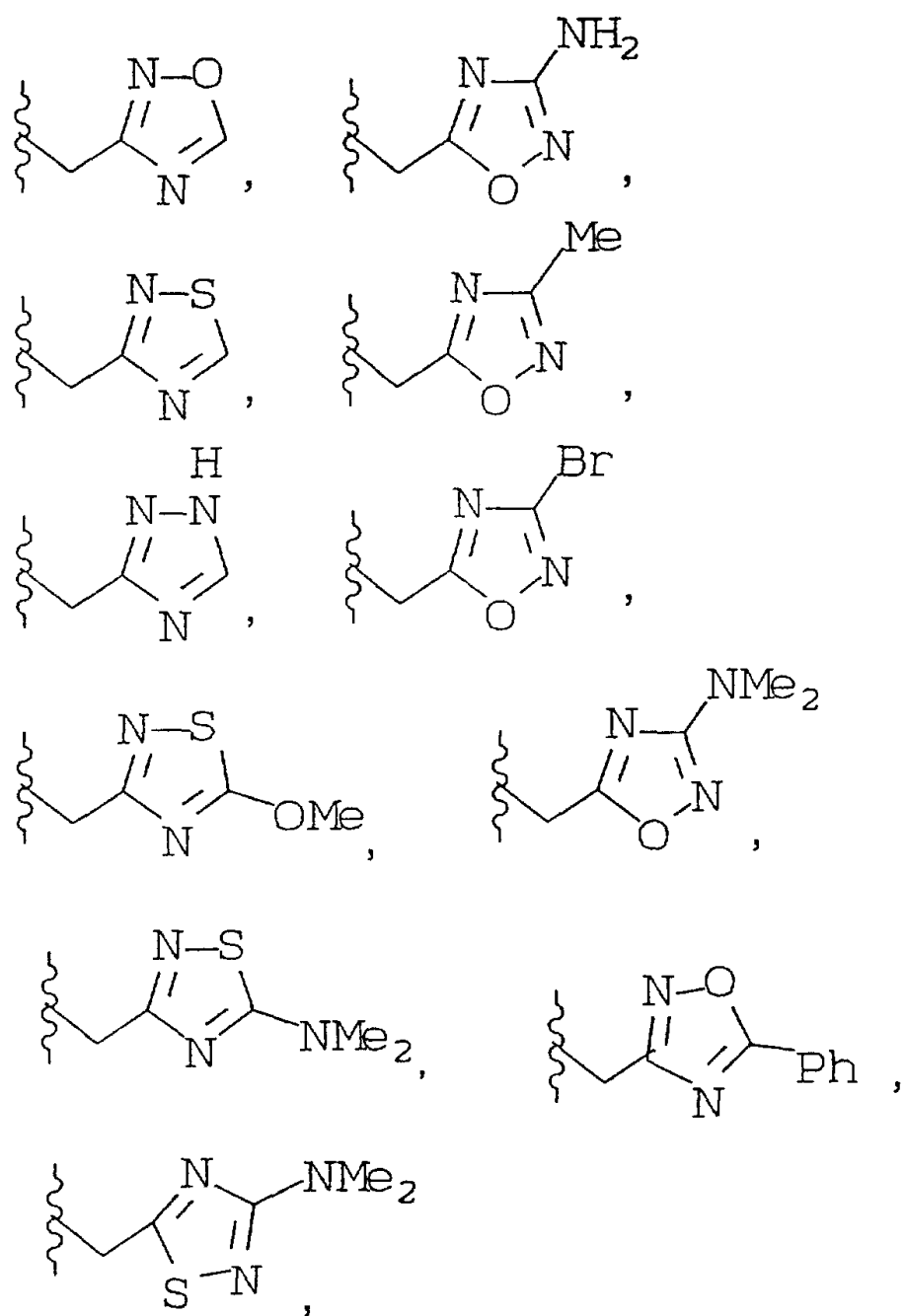
本发明新化合物的再一实例为其中 X 为 SO_2 ， R^4 为 $-Y-CH_2-Z$ - 苯基，及 R^5 为苯基的下述结构式化合物或其药学上可接受的盐：

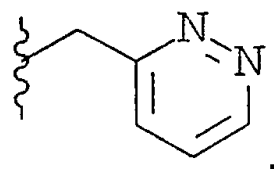
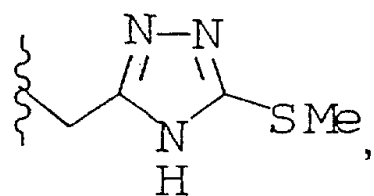
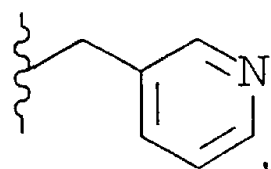
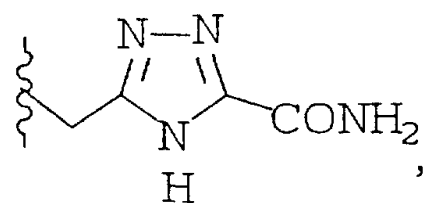
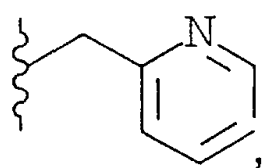
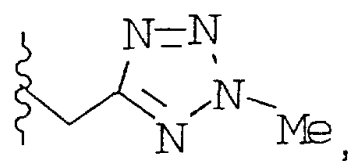
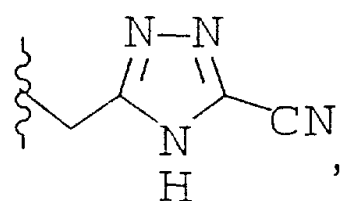
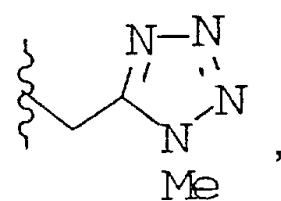
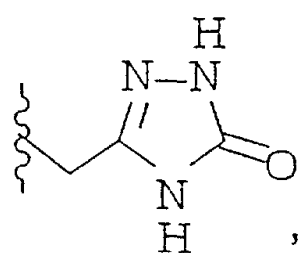
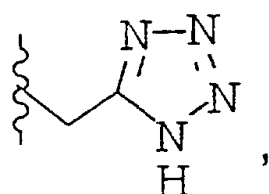
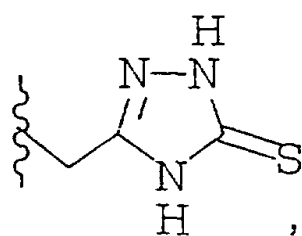


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 Y 及 Z 的定义同上。

优选的本发明化合物中， R^1 选自下列取代基：







本发明范围内的具体化合物包括：

- 1) (+ / -) - 2 - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - 苯基 - 吗啉；
- 2) (2 R , S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - (3 R) - 苯基 - (6 R) - 甲基 - 吗啉；
- 3) (2 R , S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - (3 S) - 苯基 - (6 R) - 甲基 - 吗啉；
- 4) (+ / -) - 2 - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - 苯基 - 4 - 甲基甲酰氨基 - 吗啉；
- 5) (+ / -) - 2 - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - 苯基 - 4 - 甲氧基 - 羧基甲基 - 吗啉；
- 6) 2 - (2 - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苯基) 乙烯基) - 3 - 苯基 - 5 - 氧代 - 吗啉；
- 7) 3 - 苯基 - 2 - (2 - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苯基) 乙基) - 吗啉；
- 8) 2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (R) - 苯基 - 6 - (S) - 甲基 - 吗啉；
- 9) 2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (S) - 苯基 - 6 - (S) - 甲基 - 吗啉；
- 1 0) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (R) - 苯基 - 6 - (S) - 甲基 - 吗啉；
- 1 1) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (S) - 苯基 - 6 - (S) - 甲基 - 吗啉；
- 1 2) 2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -

- (R) - 苯基 - 5 - (R) - 甲基 - 吗啉；
- 1 3) 2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(S) - 苯基 - 5 - (R) - 甲基 - 吗啉；
- 1 4) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(R) - 苯基 - 5 - (R) - 甲基 - 吗啉；
- 1 5) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(S) - 苯基 - 5 - (R) - 甲基 - 吗啉；
- 1 6) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(S) - 苯基吗啉；
- 1 7) 4 - (3 - (1 , 2 , 4 - 三唑基) 甲基) - 2 - (S) -
(3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (S) - 苯基吗
啉；
- 1 8) 4 - (3 - (5 - 氧代 - 1 H , 4 H - 1 , 2 , 4 - 三唑基)
甲基) - 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基)
- 3 - (S) - 苯基吗啉；
- 1 9) 2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(R) - 苯基 - 6 - (R) - 甲基 - 吗啉；
- 2 0) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(R) - 苯基 - 6 - (R) - 甲基 - 吗啉；
- 2 1) 2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(S) - 苯基 - 6 - (R) - 甲基 - 吗啉；
- 2 2) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(S) - 苯基 - 6 - (R) - 甲基 - 吗啉；
- 2 3) 2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -

- (S) - 苯基 - 5 - (S) - 甲基 - 吗啉；
- 2 4) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(S) - 苯基 - 5 - (S) - 甲基 - 吗啉；
- 2 5) 2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(R) - 苯基 - 5 - (S) - 甲基 - 吗啉；
- 2 6) 2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(S) - 苯基 - 5 - (R) - 苯基 - 吗啉；
- 2 7) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(S) - 苯基 - 5 - (R) - 苯基 - 吗啉；
- 2 8) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(R) - 苯基 - 5 - (S) - 苯基 - 吗啉；
- 2 9) 2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(R) - 苯基 - 5 - (S) - 苯基 - 吗啉；
- 3 0) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 6 -
(R) - 甲基 - 3 - (S) - 苯基 - 4 - (3 - (1 , 2 ,
4 - 三唑基) 甲基) - 吗啉；
- 3 1) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 6 -
(R) - 甲基 - 4 - (3 - (5 - 氧代 - 1 H , 4 H - 1 ,
2 , 4 - 三唑基) 甲基) - 3 - (S) - 苯基 - 吗啉；
- 3 2) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(R) - 苯基 - 吗啉；
- 3 3) 4 - (3 - (1 , 2 , 4 - 三唑基) 甲基 - 2 - (S) -
(3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (R) - 苯基 -
吗啉；

- 3 4) 4 - (3 - (5 - 氧代 - 1 H , 4 H - 1 , 2 , 4 - 三唑基) 甲基) - 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (R) - 苯基 - 吗啉 ;
- 3 5) 4 - (2 - (咪唑基) 甲基) - 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (R) - 苯基 - 吗啉 ;
- 3 6) 4 - (4 - (咪唑基) 甲基) - 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (R) - 苯基 - 吗啉 ;
- 3 7) 4 - (氨基羰基甲基) - 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (R) - 苯基 - 吗啉 ;
- 3 8) 4 - (2 - (咪唑基) 甲基) - 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (S) - 苯基 - 吗啉 ;
- 3 9) 4 - (4 - (咪唑基) 甲基) - 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (S) - 苯基 - 吗啉 ;
- 4 0) 4 - (2 - (咪唑基) 甲基) - 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (S) - 苯基 - 6 - (R) - 甲基 - 吗啉 ;
- 4 1) 4 - (4 - (咪唑基) 甲基) - 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (S) - 苯基 - 6 - (R) - 甲基 - 吗啉 ;
- 4 2) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 4 - ((6 - 羟基) 己基) - 3 - (R) - 苯基 - 吗啉 ;
- 4 3) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 4 - (5 - (甲基氨基羰基) 戊基) - 3 - (R) - 苯基 - 吗啉 ;
- 4 4) 4 - (3 - (1 , 2 , 4 - 三唑基) 甲基) - 2 - (3 , 5

—二甲基苄氧基)—3—苯基—吗啉；

4 5) 4—(3—(5—氧代—1H, 4H—1, 2, 4—三唑基)甲基)—2—(3, 5—二甲基)苄氧基)—3—苯基—吗啉；

4 6) 4—(3—(1, 2, 4—三唑基)甲基)—2—(3, 5—二(叔丁基)—苄氧基)—3—苯基—吗啉；

4 7) 4—(3—(5—氧代—1H, 4H—1, 2, 4—三唑基甲基)—2—(3, 5—二(叔丁基)—苄氧基)—3—苯基—吗啉；

4 8) 4—(3—(1, 2, 4—三唑基)甲基)—2—(3—(叔丁基)—5—甲基苄氧基)—3—苯基—吗啉；

4 9) 4—(3—(5—氧代—1H, 4H—1, 2, 4—三唑基)甲基)—2—(3—(叔丁基)—5—甲基苄氧基)—3—苯基—吗啉；

5 0) 4—(3—(1, 2, 4—三唑基)甲基)—2—(3—(三氟甲基)—5—甲基苄氧基)—3—苯基—吗啉；

5 1) 4—(3—(5—氧代—1H, 4H—1, 2, 4—三唑基)甲基)—2—(3—(三氟甲基)—5—甲基苄氧基)—3—苯基吗啉；

5 2) 4—(3—(1, 2, 4—三唑基)甲基)—2—(3—(叔丁基)—5—(三氟甲基)苄氧基)—3—苯基—吗啉；

5 3) 4—(3—(5—氧代—1H, 4H—1, 2, 4—三唑基)甲基)—2—(3—(叔丁基)—5—(三氟甲基)苄氧基)—3—苯基—吗啉；

- 5 4) 4 - (2 - (咪唑基) 甲基) - 2 - (3 , 5 - 二甲基苄氧基) - 3 - 苯基吗啉 ;
- 5 5) 4 - (4 - (咪唑基) 甲基) - 2 - (3 , 5 - 二甲基苄氧基) - 3 - 苯基 - 吗啉 ;
- 5 6) 4 - (2 - (咪唑基) 甲基) - 2 - (3 , 5 - 二 (叔丁基) - 苄氧基) - 3 - 苯基 - 吗啉 ;
- 5 7) 4 - (4 - (咪唑基) 甲基) - 2 - (3 , 5 - 二 (叔丁基) - 苄氧基) - 3 - 苯基 - 吗啉 ;
- 5 8) 4 - (2 - (咪唑基) 甲基) - 2 - (3 - (叔丁基) - 5 - 甲基苄氧基) - 3 - 苯基 - 吗啉 ;
- 5 9) 4 - (4 - (咪唑基) 甲基) - 2 - (3 - (叔丁基) - 5 - 甲基苄氧基) - 3 - 苯基 - 吗啉 ;
- 6 0) 4 - (2 - (咪唑基) 甲基) - 2 - (3 - (三氟甲基) - 5 - 甲基苄氧基) - 3 - 苯基 - 吗啉 ;
- 6 1) 4 - (4 - (咪唑基) 甲基) - 2 - (3 - (三氟甲基) - 5 - 甲基苄氧基) - 3 - 苯基 - 吗啉 ;
- 6 2) 4 - (2 - (咪唑基) 甲基) - 2 - (3 - (叔丁基) - 5 - (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - 苯基 - 吗啉 ;
- 6 2 ') 4 - (4 - (咪唑基) 甲基) - 2 - (3 - (叔丁基) - 5 - (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - 苯基 - 吗啉 ;
- 6 3) 2 - (S) - (3 , 5 - 二氯苄氧基) - 3 - (S) - 苯基吗啉 ;
- 6 4) 2 - (S) - (3 , 5 - 二氯苄氧基) - 4 - (3 - (5 - 氧代 - 1 , 2 , 4 - 三唑基) 甲基) - 3 - (S) - 苯基吗

啉；

- 6 5) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 4 -
(甲氧羰基甲基) - 3 - (S) - 苯基吗啉；
- 6 6) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 4 -
(羧甲基) - 3 - (S) - 苯基吗啉；
- 6 7) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 4 -
((2 - 氨基乙基) 氨基羰基甲基) - 3 - (S) - 苯基吗啉；
- 6 8) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 4 -
((3 - 氨基丙基) 氨基羰基甲基) - 3 - (S) - 苯基吗啉；
- 6 9) 4 - 苄基 - 5 - (S) , 6 - (R) - 二甲基 - 3 - (S)
- 苯基吗啉酮和 4 - 苄基 - 5 - (R) , 6 - (S) - 二甲
基 - 3 - (S) - 苯基 - 吗啉酮 (-morpholinone) ；
- 7 0) 2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - [5 -
(S) , 6 - (R) - 或 5 - (R) , 6 - (S) - 二甲基]
- 3 - (S) - 苯基吗啉酮；
- 7 1) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - [5 -
(R) , 6 - (S) 或 5 - (S) , 6 - (R) - 二甲基]
- 3 - (S) - 苯基吗啉酮；
- 7 2) 2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 4 -
(3 - (1 , 2 , 4 - 三唑基) 甲基) - [5 - (S) ,
6 - (R) 或 5 - (R) , 6 - (S) - 二甲基] - 3 -
(S) - 苯基吗啉酮；
- 7 3) 2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 4 -
(3 - (5 - 氧代 - 1 , 2 , 4 - 三唑基) 甲基) - [5 -

- (S), 6 - (R) 或 5 - (R), 6 - (S) - 二甲基]
- 3 - (S) - 苯基吗啉酮;
- 7 4) 2 - (S) - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 4 -
(3 - (1, 2, 4 - 三唑基) 甲基) - [5 - (R),
6 - (S) 或 5 - (S), 6 - (R) - 二甲基] - 3 -
(S) - 苯基吗啉酮;
- 7 5) 2 - (S) - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 4 -
(3 - (5 - 氧代 - 1, 2, 4 - 三唑基) 甲基) - [5 -
(R), 6 - (S) 或 5 - (S), 6 - (R) - 二甲基]
- 3 - (S) - 苯基吗啉酮;
- 7 6) 2 - (S) - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 4 -
(2 - (1 - (4 - 苄基) 哌啶子基) 乙基) - 3 - (S)
- 苯基吗啉;
- 7 7) 3 - (S) - (4 - 氟苯基) - 4 - 苄基 - 2 - 吗啉酮;
- 7 8) 2 - (S) - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(S) - (4 - 氟苯基) - 4 - 苄基吗啉;
- 7 9) 2 - (S) - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(S) - (4 - 氟苯基) 吗啉;
- 8 0) 2 - (S) - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 -
(S) - (4 - 氟苯基) - 4 - (3 - (5 - 氧代 - 1 H,
4 H - 1, 2, 4 - 三唑基) 甲基吗啉;
- 8 1) 2 - (S) - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 4 -
((3 - 吡啶基) 甲基羰基) - 3 - (R) - 苯基吗啉;
- 8 2) 2 - (S) - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 4 -

(甲氧羰基戊基)-3-(R)-苯基-吗啉;

83) 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-4-(羧基戊基)-3-(R)-苯基-吗啉;

84) 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-4-(甲氨基羰基戊基)-6-氧代-己基)-3-(R)-苯基吗啉;

和它们的药学上可接受的盐。

本发明化合物在治疗患有胃肠病, 中枢神经系统紊乱, 炎症, 头痛或偏头痛以及哮喘的哺乳动物中可用于拮抗速激肽(tachykinins), 尤其是P物质和神经激肽A。其拮抗活性可由下列试验证实。

A. 在COS中的受体表达

为了瞬时表达COS中的克隆人神经激肽-1受体(NK1R), 将人NK1R的cDNA克隆到表达载体pCDM9内, 其中的pCDM9由pCDM8(体内基因)通过将氨苄青霉素抵抗性基因(取自BLUESCRIPTSK+的核苷1973至2964)插入到SacII部位产生。将20 μg 质粒DNA转染入 1.0×10^6 COS细胞内, 转染过程通过利用IBI GENEZAPPER (IBI, New Haven, CT)在260 V和950 μF于800 μL转染缓冲液(135 mM NaCl, 1.2 mM CaCl₂, 1.2 mM MgCl₂, 2.4 mM K₂HPO₄, 0.6 mM KH₂PO₄, 10 mM葡萄糖, 10 mM HEPES pH7.4)中电操作(electroporation)完成。结合试验之前将细胞在10%胎腓肠血清, 2 mM谷氨酰胺, 100 U/ml青霉素-链霉素, 和90%DMEM培养基(GIBCO, Grand Island, NY)中于

5% CO₂ 和 37℃ 下培养三天。

B. 在 CHO 中的稳定表达

为建立稳定细胞系表达克隆人 NK1R, 将 cDNA 亚克隆到载体 pRcCMV (INVITROGEN)。20 μg 质粒 DNA 转入 CHO 细胞内的过程通过利用 IBI GENEZAPPER (IBI) 在 300 V 和 950 μF 于补充有 0.625 mg/ml Herring 精液 DNA 的 800 μl 转染缓冲液中电操作完成。将转染的细胞在 CHO 培养基 [10% 胎腓肠血清, 100 U/ml 青霉素-链霉素, 2 mM 谷氨酰胺, 1/500 次黄嘌呤-胸苷 (ATCC), 90% IMDM 培养基 (JRH BIOSCIENCES, Lenexa, KS), 0.7 mg/ml G418 (GIBCO)] 于 5% CO₂ 和 37℃ 培养至菌落可见。分离各菌落并持续培养。选择具有最多数量人 NK1R 的细胞克隆以便以后应用如药物筛选。

C. 利用 COS 或 CHO 的试验记录

在 COS 或者 CHO 细胞中人 NK1R 表达的结合试验是基于 ¹²⁵I - P 物质 (¹²⁵I - SP, 由 DU PONT 得到, Boston, MA) 作为具有放射活性的标记配体, 该物质与未标记的 P 物质或任何其它配体争夺与人 NK1R 的结合。COR 或 CHO 的单层细胞培养物由非酶催化的溶液 (SPECIALTY 培养基, Lavallette, NJ) 溶解并再悬浮在适当体积的结合缓冲液中 (50 mM Tris pH 7.5, 5 mM MnCl₂, 150 mM NaCl, 0.04 mg/ml 杆菌肽, 0.004 mg/ml 亮肽素, 0.2 mg/ml BSA, 0.01 mM phosphoramidon), 这样 200 μl 细胞悬浮液将产生 10,000 cpm 特殊的 ¹²⁵I - SP 结合 (大约

50,000至200,000细胞)。在该结合试验中,将200 μ l细胞加到含有20 μ l 1.5至2.5 nM ^{125} I-SP和20 μ l未标记的P物质或任何其它测试化合物的试管内。试管在4℃或室温下缓慢摇动培养1小时。利用GF/C滤器(BRANDERL, Gaithersburg, MD)将结合放射性与非结合放射性分离开,其中所述滤器用0.1%聚乙烯亚胺预湿润。滤器用3ml洗涤缓冲液(50 mM Tris pH 7.5、5 mM $MnCl_2$, 150 mM NaCl)洗涤三次用伽马计数器测定其放射性。

NK1R引起的磷脂酶的激活也可在表达人NK1R的CHO细胞中通过测定IP₃的降解产物的肌醇单磷酸酯的积累来测量。将CHO细胞接种到在12-孔板中,每孔250,000个细胞。在CHO培养基中培养4天后,通过过夜培养用0.025 μ Ci/ml ^{3} H-肌醇装载细胞。利用磷酸盐缓冲的盐水洗涤除去细胞外放射性。在有或没有试验化合物存在下向孔内加入LiCl,其最终浓度为0.1 mM,并在37℃续培养15分钟。向孔内加入P物质,其最终浓度为0.3 nM,用于激活人NK1R。在37℃培养30分钟后,移去培养基并加入0.1 N HCl。将各孔在4℃用声波处理并用CHCl₃/甲醇(1:1)提取,水相施加到1 ml Dowex AG 1×8离子交换柱内。柱用0.1 N甲酸继之用0.025 M甲酸铵-0.1 N甲酸洗涤。用0.2 M甲酸铵-0.1 N甲酸洗脱肌醇单磷酸酯并用 β -射线计数器定量。

本发明化合物可用于预防和治疗多种由过量速激肽,尤其是P物质的存在活性表征的临床病症。

这些疾病包括中枢神经系统疾病如焦虑,抑郁,精神病和精神分

裂症；神经变性疾病如艾滋病有关的痴呆，Alzheimer型老年痴呆，Alzheimer病的Down综合症；脱髓鞘疾病如多发性硬化和肌萎缩性侧索硬化(ALS, Lou, Gehrig病)和其它神经病毒性疾病如末梢神经病，例如艾滋病有关的神经病，糖尿病性神经病，化学疗法诱导的神经病变，以及带状疱疹后的和其它神经痛，呼吸系统疾病如慢性气管阻塞性病，支气管炎，支气管痉挛和哮喘；由神经原粘液分泌表征的疾病，如囊性纤维变性；炎症如炎症性肠病，牛皮癣，纤维织炎，骨关节炎以及类风湿性关节炎；变应性病如湿疹和鼻炎；过敏性病症如毒葛；眼病如结膜炎，春季结膜炎等等；皮肤病如接触性皮炎，特应性皮炎，荨麻疹，以及其它湿疹皮炎；癖嗜症如酒精中毒；应力有关躯体病症；交感反射性营养不良如肩／手综合症；情绪恶劣性障碍；逆免疫学反应如移植组织排斥和与免疫增强或抑制有关病症，如系统性红斑狼疮；胃肠(GI)病以及胃肠道病如与内脏神经元控制有关的疾病如溃疡性结肠炎，Crohn病和失禁；呕吐，包括急性，延迟和预期性呕吐，例如由化学疗法，辐射，毒素，妊娠，前庭病症，运动，外科手术，偏头痛以及颅内压力变化诱发的呕吐；膀胱机能病症如膀胱逼肌反射亢进；纤维性胶原病如硬皮病和嗜酸性片吸收虫病，由血管舒张和血管痉挛病引起的血液流动障碍如心绞痛，偏头痛和Reynaud病；疼痛或感受伤害(nociception)，例如，归结于或与任何前述病源有关的感受，尤其是偏头痛中疼痛的传递。因而，这些化合物十分适合用于治疗与过量速激肽受体，尤其是神经激肽-1的过量刺激有关的生理病症，并且可作为神经激肽-1拮抗物可用于控制和／或治疗任何前述的哺乳动物，包括人的临床病症。

例如，本发明化合物适宜用于治疗中枢神经系统疾病如焦虑，精

神病和精神分裂症；神经变性疾病如Alzheimer 型老人痴呆，Alzheimer 病和Down 综合症；呼吸系统疾病，特别是与过量粘液分泌有关疾病，如慢性气管阻塞性病，支气管炎，慢性支气管炎，囊性纤维变性和哮喘，以及支气管痉挛；炎症如炎症性肠病，骨关节炎以及类风湿性关节炎；逆免疫学反应如移植组织排斥；胃肠（G I）病和胃肠道病如与内腔神经元控制有关疾病如溃疡性结肠炎，Crohn 病以及失禁；血管舒张引起的血流动障碍；以及疼痛或感受伤害，例如，归结于或与任何前述病症有关的感受伤害或者偏头痛中疼痛的传递。

作为钙通道阻断剂，本发明某些化合物可用于预防或治疗临床病症，该病症可通过抑制钙离子经细胞质膜的转移而被治疗。这些病症包括心脏和血管系统的疾病和障碍如心绞痛，心肌梗塞，心律失常，心肥大，心血管痉挛，高血压，脑血管痉挛以及其它局部缺血病。而且，当以在适宜眼媒介物中的溶液形式局部给入高压眼内时这些化合物还能够降低升高的眼内压。同样，通过增强化学治疗剂的功效，本发明化合物可用于逆转肿瘤细胞的抗多药性。此外，这些化合物具有阻断昆虫脑膜中钙通道的活性，因而可用作杀虫剂。

本发明化合物尤其适用于治疗疼痛或感受伤害和/或炎症以及有关病症象，例如：神经病，如糖尿病性神经病或末梢神经病以及化学疗法诱发的神经病，带状疱疹后的和其它神经痛；哮喘，骨关节炎；类风湿性关节炎；尤其是偏头痛。本发明化合物还特别用于治疗由神经元粘液分泌，尤其是囊性纤维变性表征的疾病。

在治疗上述临床病症时，本发明化合物可以以组合物形式如适于口服的片剂，胶囊或酞剂，直肠给药的栓剂，非肠道或肌肉内给药的灭菌溶液或悬浮液等形式使用。

本发明药物组合物可以以药物制剂形式，如固体，半固体或液体形式使用，所述制剂包含作为活性成分的一种或多种本发明化合物以及与其混合的适于外部，肠内或非肠道使用的有机或无机载体或赋形剂。活性成分可以与，例如，通常无毒的，药学上可接受的载体混合成片剂，丸剂，胶囊剂，栓剂，溶液，乳液，悬浮液，以及任何其它适于使用剂型。能够使用的载体为水，葡萄糖，乳糖，阿拉伯树胶，明胶，甘露糖醇，淀粉糊，三硅酸镁，滑石，玉米淀粉，角蛋白，胶态二氧化硅，马铃薯淀粉，尿素以及其它适于在药剂制备中使用的固体，半固体，或液体形式的载体，此外还可使用助剂，稳定剂，增稠剂以及着色剂和香料。药物组合物中活性目的化合物的用量为足以对疾病的处理或治疗产生所需效果的量。

为了制备如片剂这样的固态组合物，将它要活性成分与药学上可接受的载体，如常规片剂化成分如玉米淀粉，乳糖，蔗糖，山梨糖醇，滑石，硬脂酸，硬脂酸镁，磷酸二钙或树胶，以及其它药学上可接受的稀释剂，如水混合形成包含本发明化合物，或其无毒药学上可接受的盐的均匀混合物的固态制剂前组合物。当将这些制剂前组合物称为均相组合物时，这表示活性成分均匀分布在全部组合物内，因而该组合物可以很容易在细分成等效单位形式如片剂，丸剂和胶囊剂。然后这种固态制剂前组合物细分成含有 0.1 至 500 mg 本发明活性成分的上述类型的单位剂量形式。新组合物的片剂或丸剂可被涂敷或另外组合得到具有长期作用优点的剂量形式。例如，片剂或丸剂可以包含内剂量和外剂量组分，后者包裹着前者。两种组分可被肠层分隔开，肠层用于防止在胃内分解并允许内组分完整进行十二指肠内或延迟释放许多物质可用于肠层和包衣，这类物质包括许多聚合酸和聚合酸混

合物，如紫胶片，鲸蜡醇和纤维素乙酸酯。

其中本发明新组合物可被混合成口服或注射用的液体形式包括水溶液，合适加味糖浆，水或油悬浮液，和含有食用油的加味乳液，其中所述食用油如棉子油，芝麻油，椰子油或花生油，以及酞剂和类似的药物赋形剂。适宜的水悬浮液使用的分散或悬浮剂包括合成和天然树胶如黄蓍胶，阿拉伯胶，藻酸盐，葡聚糖，羧甲基纤维素钠，甲基纤维素，聚乙烯基吡咯烷酮或明胶。

吸入或吹入法用组合物包括在药学上可接受的水或有机溶剂，或它们的混合溶剂中形成的溶液和悬浮液，和粉末。该液体或固体组合物可以含有如上所述的药学上可接受的赋形剂。最好将该组合物通过口或鼻吸入途径给药以得到局部或全身效果。在优选的无菌且药学上可接受的溶液中的组合物可通过利用隋性气体雾化。雾化溶液可从雾化装置或可靠近脸面，伤口的雾化装置或间歇性压力吸入装置中直接吸入。溶液，悬浮液或粉状组合物可用能够以适当方式释放制剂的装置给药，优选口服或鼻给药。

为治疗上述的临床症状和疾病，本发明化合物可通过口服，局部，非肠道，吸入喷雾或直肠给药方式，以含有常规无毒性药学上可接受的载体，佐剂和赋形剂的剂量单位制剂给药。本文中所述的非肠道包括皮下注射，静脉内，肌内，胸骨内注射或输注技术。

为治疗某些病症，最好将本发明化合物与其它药理活性剂结合使用。例如，为治疗呼吸系统疾病如哮喘，可以将本发明化合物与支气管扩张药，如 β_2 -肾上腺素能受体拮抗剂或对NK-2受体作用的速激肽拮抗剂结合使用。本发明化合物和支气管扩张药可以同时，顺序或结合给病人给用。

本发明化合物以能提供最佳药学效果的剂量给需要治疗的患者（动物和人）施用。依据疾病的性质和程度，患者体重，特定的饮食习惯，然后加上并行的药物，和其它专业人员能够意识到的因素，各个病人需要的剂量相互变化。

对于治疗与过量速激肽有关的病症，适宜的剂量水平通常为每天每千克患者体重约 0.001 至 50 mg。该剂量可以单或多剂量形式给用。作为优选，剂量水平为每天约 0.01 至 25 mg/Kg；较优选为每天约 0.05 至 10 mg/Kg；例如，对于治疗涉及疼痛感觉的神经传递的病症，适宜剂量水平为每天约 0.001 至 25 mg/Kg，优选为每天 0.005 至 10 mg/Kg，尤其为每天约 0.005 至 5 mg/Kg。上述化合物可以以每天 1 至 4 次，优选每天一或两次的方式施用。

制备本发明化合物的几种方法见下合成路线和实施例所述，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 的定义同前。

合成路线和实施例中所用的略语：

表 1

试剂：

Et_3N	三乙胺
Ph_3P	三苯基膦
TFA	三氟乙酸
NaOEt	乙醇钠

D C C	N, N' - 二环己基碳二亚胺
D C U	N, N' - 二环己脲
C D I	1, 1' - 羰基二咪唑
M C P B A	间-氯过苯甲酸
D B U	1, 8 - 二氮杂二环 [5 . 4 . 0]
	十一碳 - 7 - 烯
C b z - C l	氯甲酸苄酯
i P r ₂ N E t 或 D I E A	N, N - 二异丙基乙胺
N H S	N - 羟基琥珀酰亚胺
D I B A L	二异丁基氢化铝
M e ₂ S O ₄	硫酸二甲酯
H O B t	1 - 羟基苯并三唑水合物
E D A C	1 - 乙基 - 3 - (3 - 二甲氨基丙基)
	碳二亚胺盐酸盐

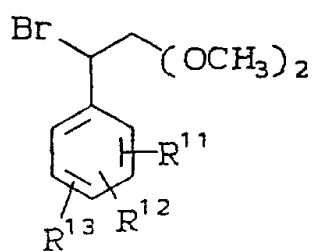
溶剂：

D M F	二甲基甲酰胺
T H F	四氢呋喃
M e O H	甲醇
E t O H	乙醇
A m O H	正戊醇
A c O H	乙酸
M e C N	乙腈
D M S O	二甲亚砷

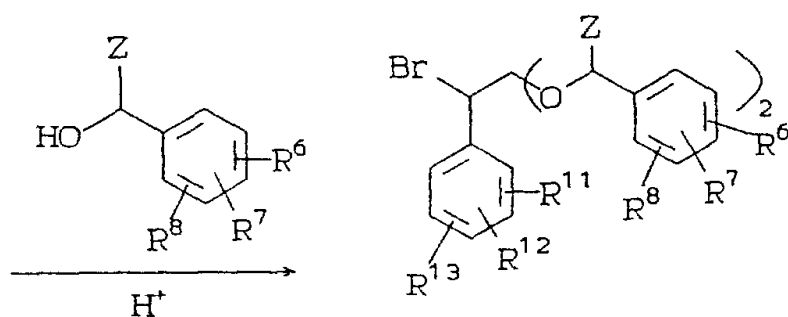
其它：

P h	苯基
A r	芳基
M e	甲基
E t	乙基
i P r	异丙基
A m	正戊基
C b Z	苄酯基（苄氧羰基）
B O C	叔丁氧羰基
P T C	相转移催化剂
C a t .	催化
F A B - M S	快原子轰击质谱
r t	室温

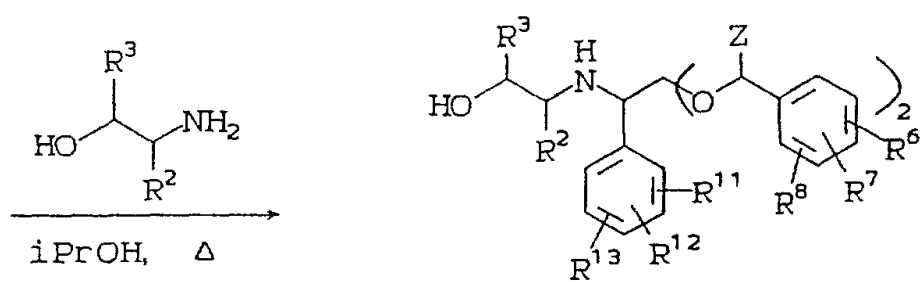
路线 1



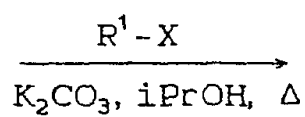
I



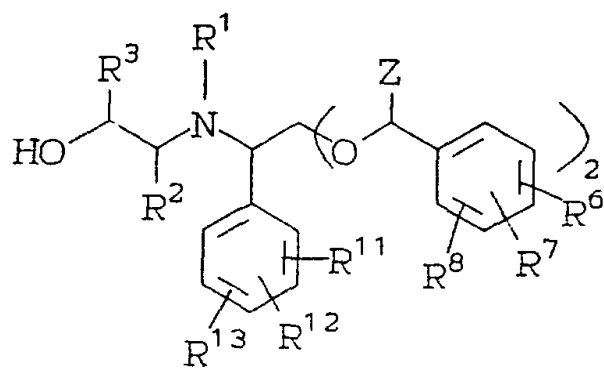
II



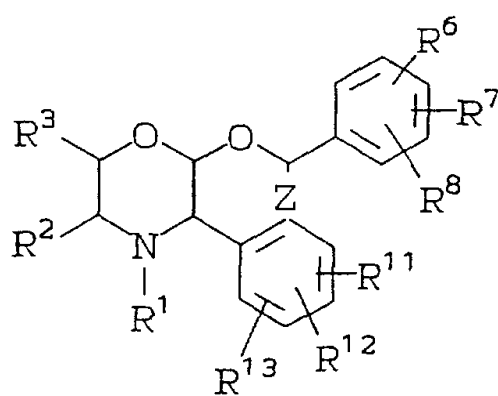
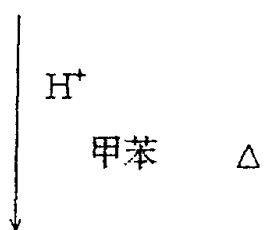
III



路线 1 续

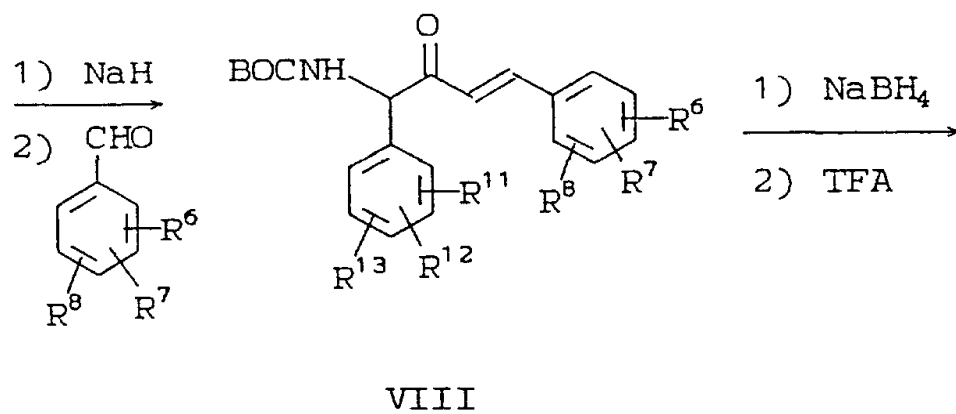
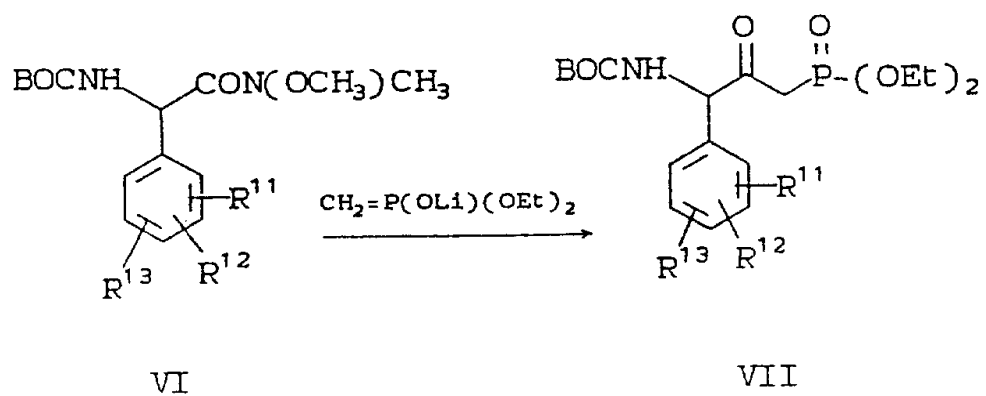


IV

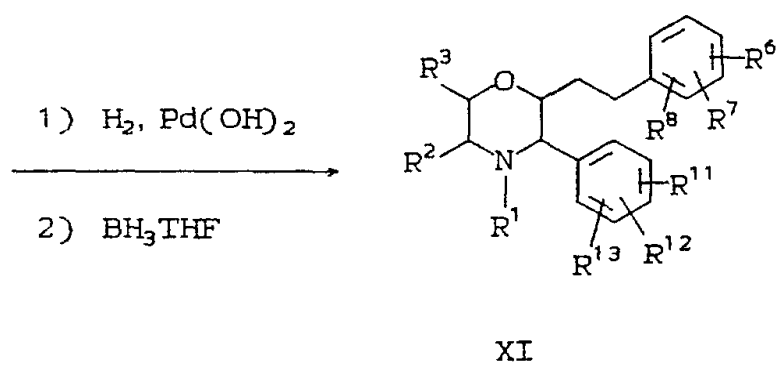
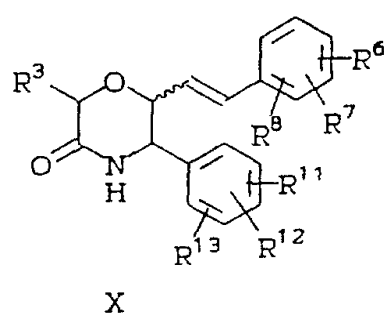
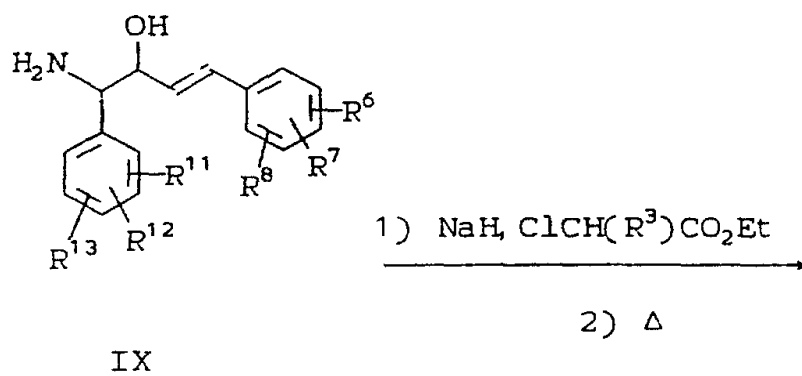


V

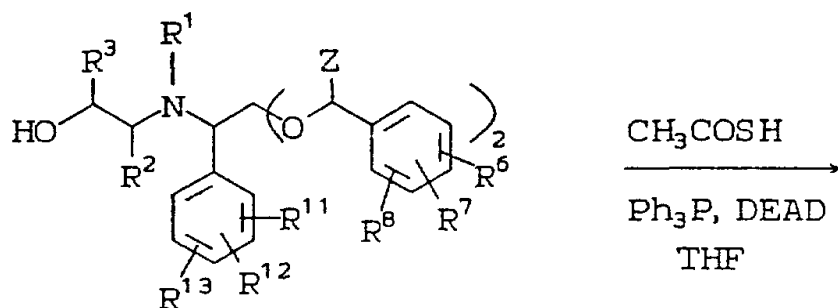
路线 2



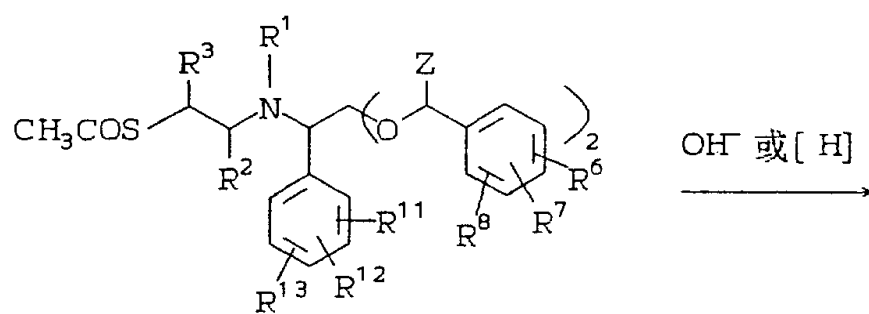
路线 2 续



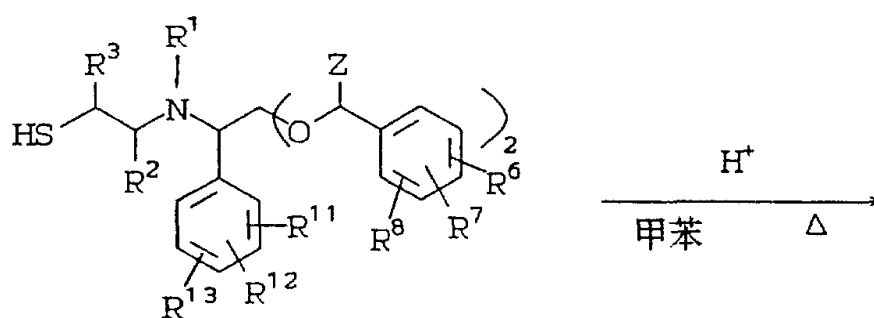
路线 3



IV

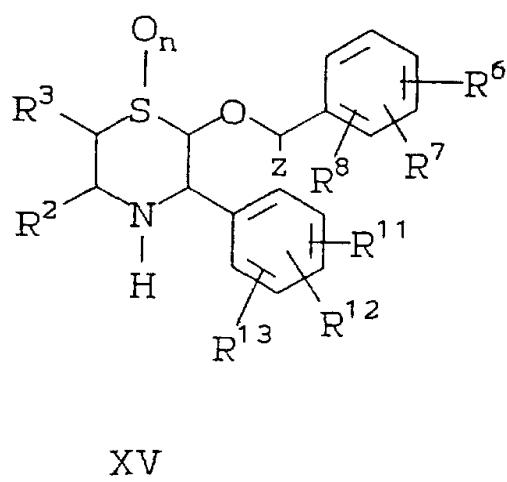
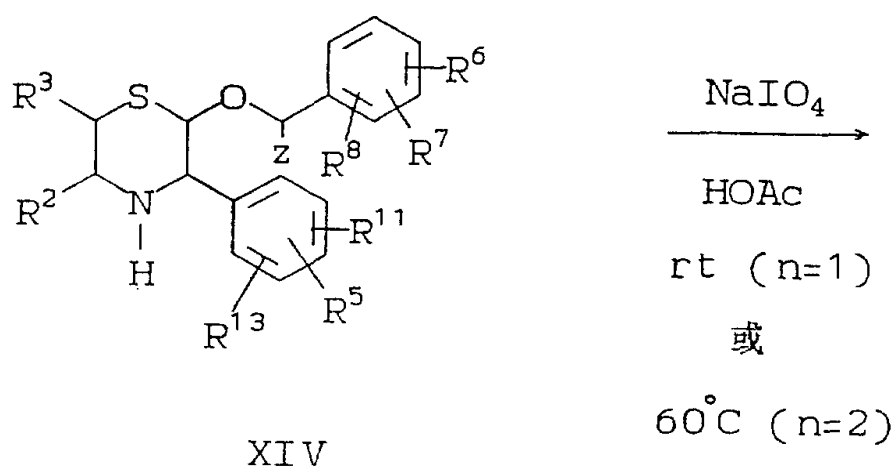


XII

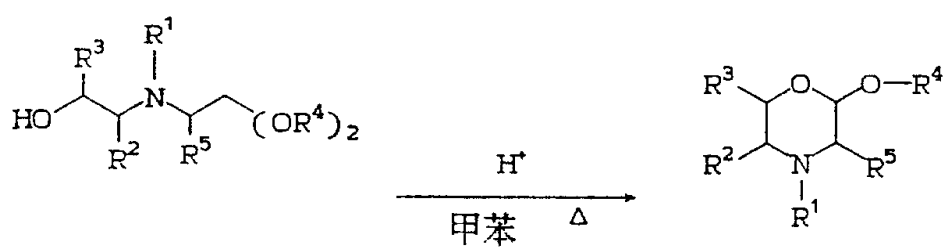
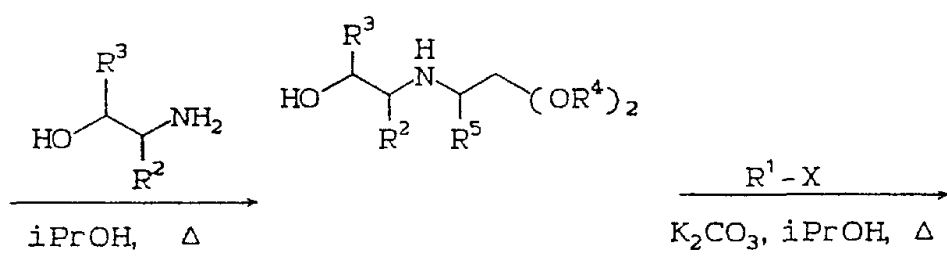
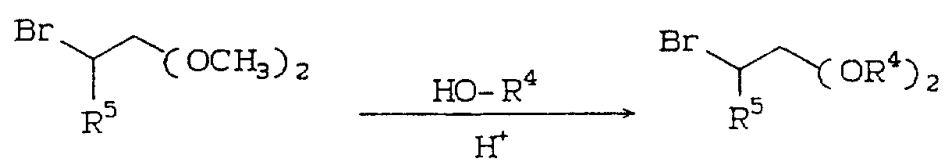


XIII

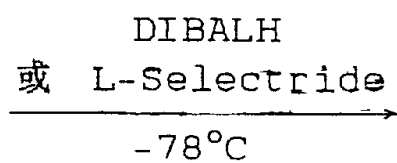
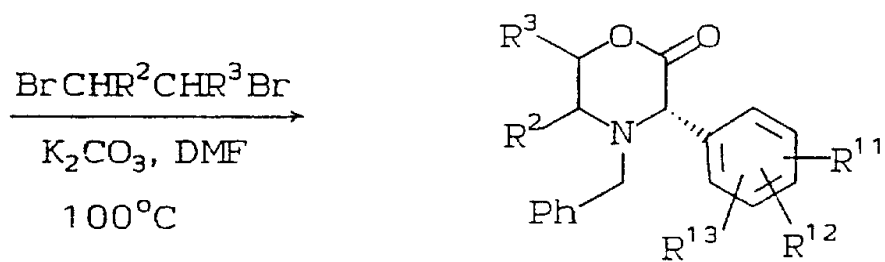
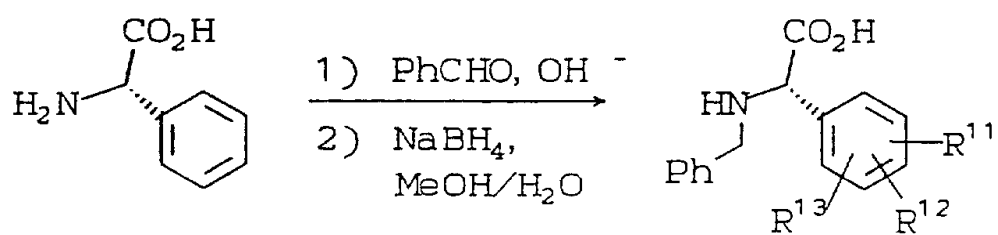
路线 3 续



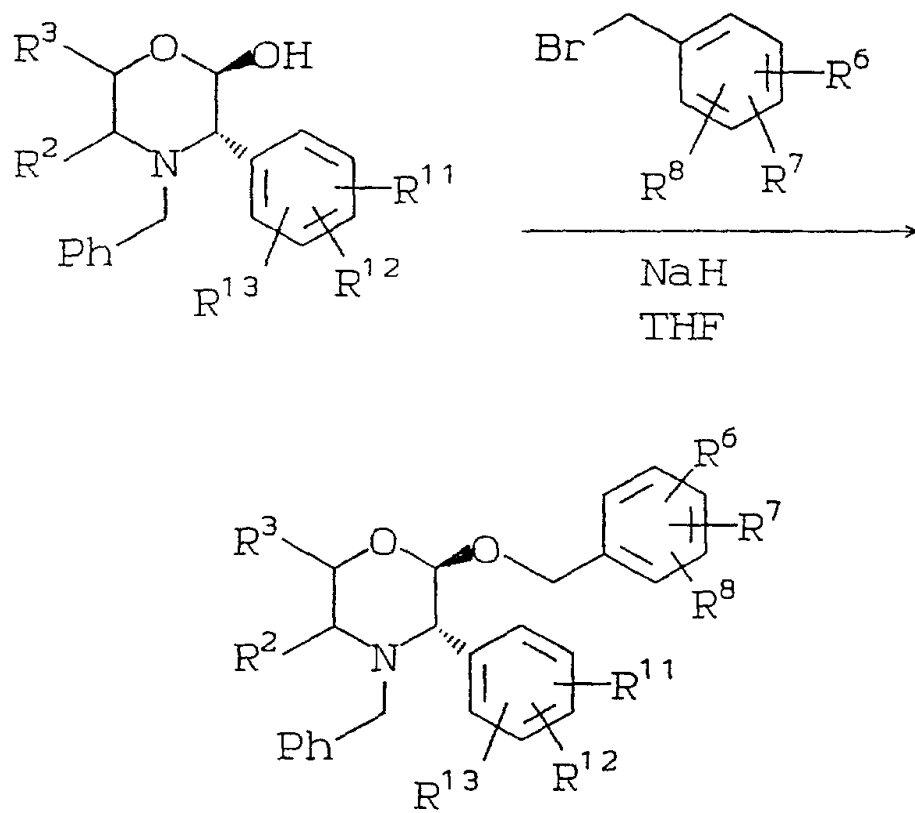
路线 4



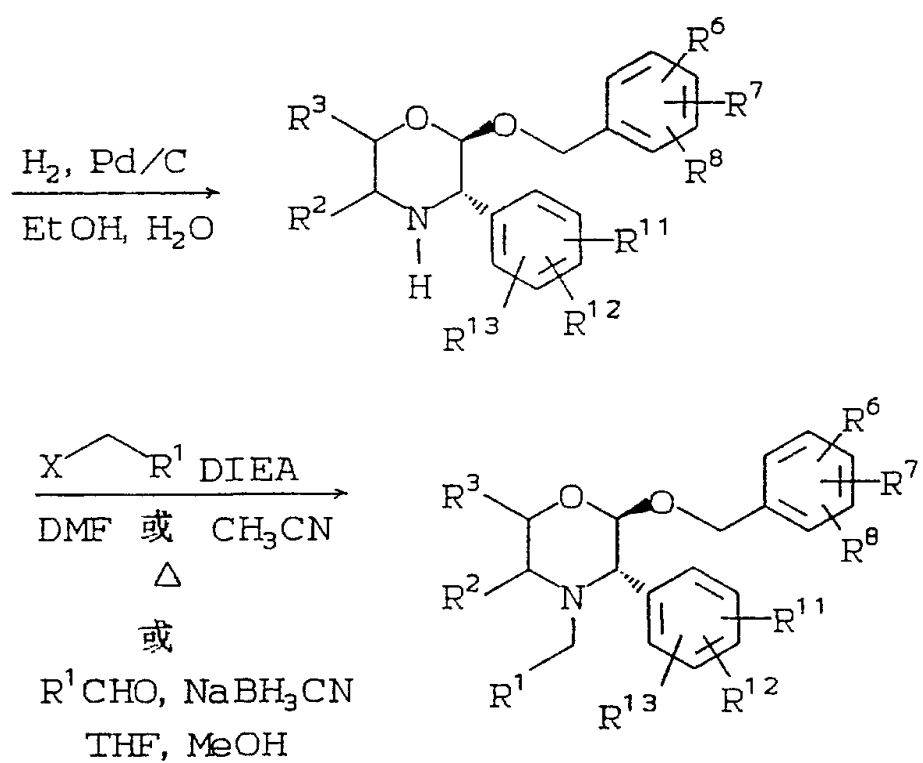
路线 5



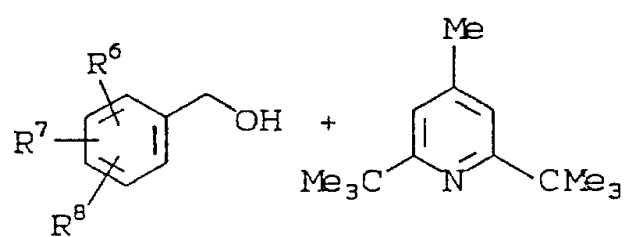
路线 5 续



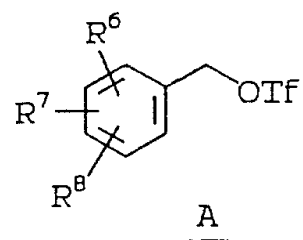
路线 5 续



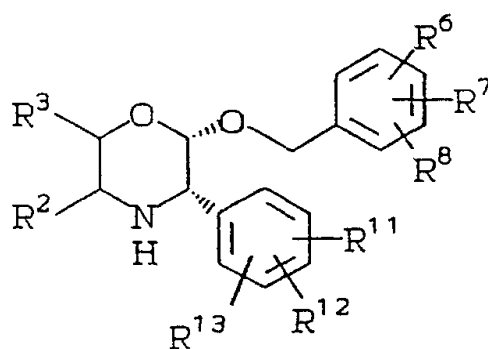
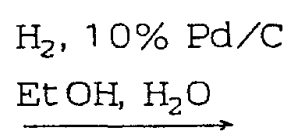
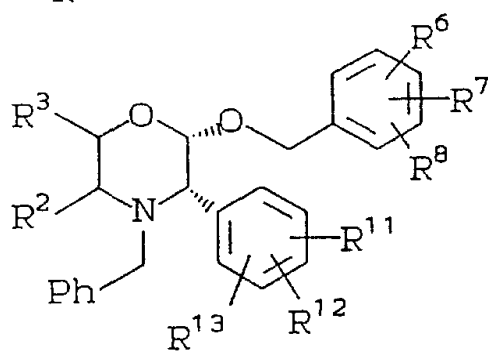
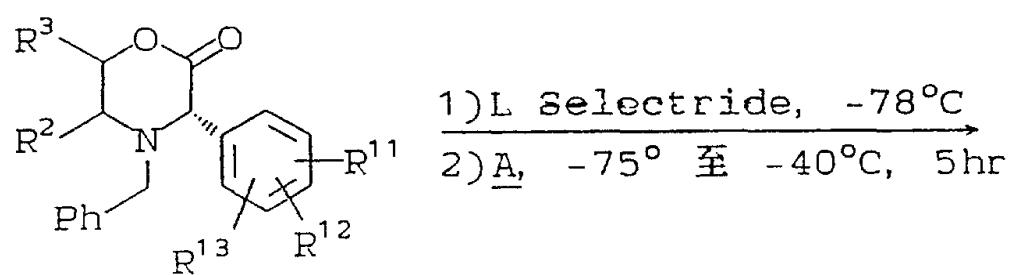
路线 6



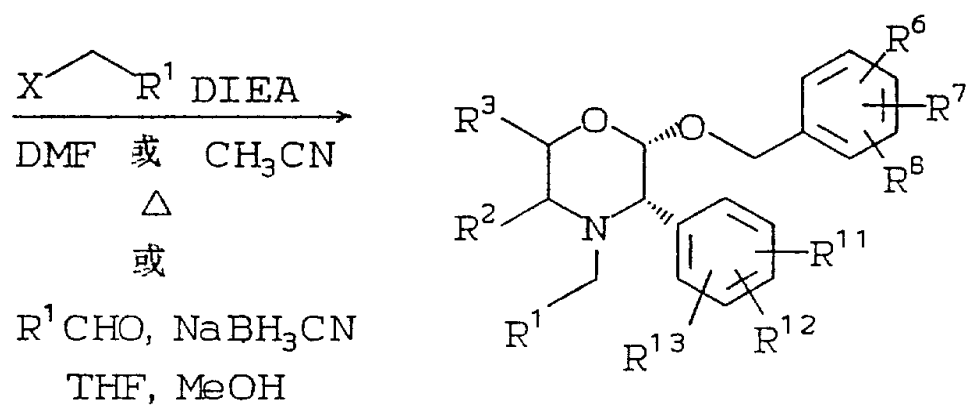
1) $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$, CCl_4 .
 2) N_2 气氛中过滤
 3) 浓缩, 在甲苯中溶解



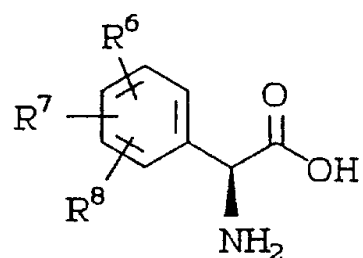
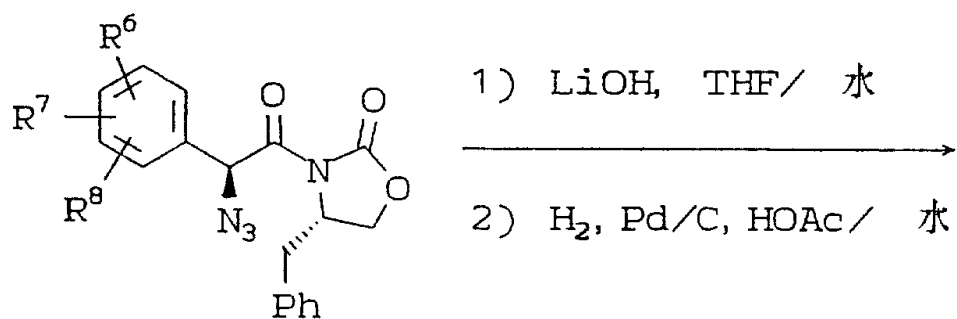
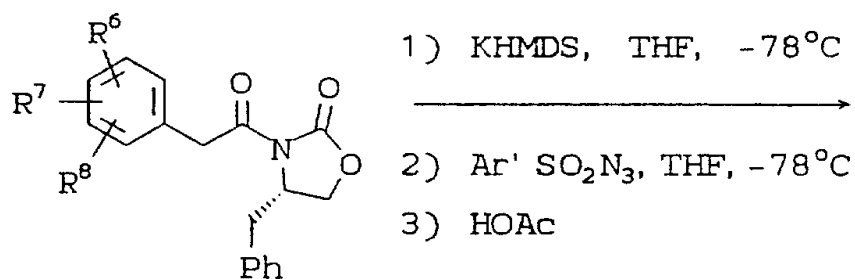
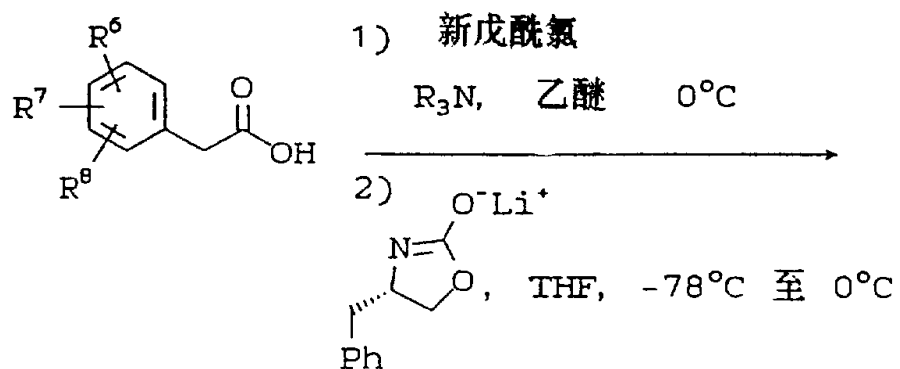
路线6续



路线6 (续)



路线7



其中 $X = Y = O$ 的本发明化合物可按路线 1 中所列的一般路线制备。这样，在酸催化剂存在下，通过搅拌 I 和少许过量的苄醇，伴随移去甲醇使适当取代的 α -溴-苯基乙醛，二甲基缩醛 I（按 Jacobs 在 *Journal of the American Chemical Society*, 1953, 75, 5500 中所用方法制备）转换成二苄基缩醛 II。利用苄基溴 II 使取代的氨基醇烷基化得到 N-烷基氨基醇 III；使用手性氨基醇将导致非对映体的生成，且可按照常规色谱技术使产物在该步（或以后步骤）分离。III 的 N-烷基化或 N-酰基化可以得到二烷基-或酰基/烷基-氨基醇 IV，其中 R^1 可充当保护基或在最后目标化合物中用作取代基。通过加热 IV 溶液和酸催化剂可以使环化成被取代的吗啉 V。如此得到的非对映体 V 可用常规的色谱技术分离。当 R^1 为保护基时，可按已知方法除去（Greene, T. W., Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991）。如果 I-V 的制备产生了对映体，其拆分包括用手性助剂使 V（ $R^1 = H$ ）烷基化或酰基化，并按常规色谱技术分离如此形成的非对映体，并移去手性助剂得到 V 的对映体。或者，非对映体 V 通过将 V 和手性有机酸形成的非对映体盐用适宜溶剂分级结晶分离。

其中 $X = O$ 和 $Y = CH_2$ 的本发明化合物可以按路线 2 中所列的一般路线制备。这样，被护的苯基甘氨酸 VI 的 N-甲氧基-N-甲基酰胺（按 Rapoport 在 *Journal of Organic Chemistry*, 1985, 50, 3972 中的方法由羧酸借助于混合酸酐制得）可用于酰化甲基二乙基磷酸酯的烯醇锂，得到氧代磷酸酯 VII。VII 的钠盐可与适当取代的苯甲醛缩合成 α, β -不饱和酮 VIII。将酮还原并移去叔丁基氨基

甲酸酯保护基可以得到氨基醇 IX；有可能形成的非对映体可以在该步（或在以后步骤）用常规色谱技术分离。利用取代的氯乙酸酯使 IX 进行威廉逊醚化作用，继之加热可以生成吗啉酮 X。用前面的方法将双键和酰胺羰基还原得到取代的吗啉 XI。如果在制备 VI—XI 中有非对映体生成，其拆分可通过用手性助剂使 XI（ $R^1 = H$ ）烷基化或酰基化，按已知色谱方法分离如此形成的非对映体，以及移去手性助剂来得到对映体 XI。或者，XI 的非对映体可经过在适宜溶剂中分级结晶由 XI 和手性有机酸所形成的非对映体盐来拆分。如果需要，当 R^1 不是氢时，XI 的吗啉氮可进一步用常规的仲胺烷基化或酰基化方法官能化。如果需要，当 R^2 不是氢时，吗啉酮 X 可制成中间体甲醇氨基甲酸酯（ $R^1 = RO_2C$ ， $R^2 = OH$ ），该中间体可被烷基化并允许 R^2 基团有所变化。

其中 $X = S - (O)_n$ （ $n = 0, 1, 2$ ）和 $Y = O$ 的本发明化合物可按路线 3 中所列的一般路线制备。这样，醇 IV（按路线 1 制备）可利用已知的方法（Volante, R. P., Tetrahedron Letters, 1981, 22, 3119）转换成硫代乙酸酯 XII。将酯部分裂解得到硫醇 XIII 的过程可根据所存在的其它功能基团所施加的约束，采用碱水溶液或还原方式进行。通过加热 XIII 溶液和酸催化剂使得 XIII 环合成硫代吗啉 XIV。利用偏高碘酸钠在乙酸中氧化 XIV 可以得到亚砷或砷 XV。可能形成的 XIV 或 XV 的非对映体可按常规色谱技术分离。如果 R^1 为保护基，可用已知方法除去（Greene, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991）。如果在制备 XII—XV 中有对映体产生，其拆分包括使 XIV 或 XV（ $R^1 = H$ ）

用手性助剂烷基化或酰基化，用已知色谱技术分离如此形成的非对映体，以及移去手性助剂，得到X IV或X V的对映体。或者，X IV或X V的非对映体可通过在适宜溶剂中分级结晶由X IV或X V与手性有机酸所形成的非对映体盐的方式分离。

其中 $X = Y = O$ 的本发明化合物也可按路线4中所列的一般路线制备。这样，在酸催化剂存在下，通过与少许过量的适当醇一起搅拌，伴随移去甲醇使适当取代的 α -溴-乙醛，二甲基缩醛（按Jacobs在*Journal of the American Chemical Society* 1953, 75, 5500中所述方法制备）转换成缩醛。利用溴化物使取代的氨基醇烷基化得到N-烷基氨基醇；使用手性氨基醇将导致非对映体的生成，且可按照常规色谱技术使该产物在该步（或以后步骤）被分离。N-烷基化或N-酰基化可以得到二烷基-或酰基/烷基-氨基醇，其中 R^1 可充当保护基或用作或加工成最终目的产物中的取代基。通过加热其溶液和酸催化剂可以环化可取代吗啉。有可能形成的非对映体可按常规色谱技术分离。如果 R^1 为一保护基，则可通过已知方法除去（Green, T. W., Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991），如果制备该化合物导致产生了对映体，则可通过用手性助剂使最终产生（ $R^1 = H$ ）烷基化或酰基化，并用已知色谱方法分离如此形成的非对映体，以及移去手性助剂的方法拆分得到所要的对映体。或者，所述非对映体通过用适宜溶剂分级结晶由手性有机酸化合物形成的非对映体盐的方式分离。

路线5描述了一种合成对映体纯的取代吗啉的方法。将对映体纯的苯基甘氨酸保护成N-苄基衍生物，继之用1, 2-二溴乙烷衍生

物双烷基化产生吗啉酮。用活性氢化物试剂如二异丁基氢化铝，氢化铝锂，三（仲丁基）硼氢化锂（L-Selectride®）或其它还原试剂还原主要产生2，3-反式吗啉衍生物。将所得醇烷基化，移去氮上保护基团（例如，用钨氢化催化剂或用1-氯乙基氯甲酸酯（Olofson J. Org. Chem., 1984, 2081和2795），将氮烷基化产生2，3-反式化合物。

路线6描述了一种制备对映体纯的2，3-顺式吗啉的方法，第一步由适当苄基醇（特别是被如 $-\text{NO}_2$ ， $-\text{F}$ ， $-\text{Cl}$ ， $-\text{Br}$ ， $-\text{COR}$ ， $-\text{CF}_3$ 等吸电子基团取代的苄基醇）形成三氟甲磺酸酯的过程是在惰性溶剂中，于反应惰性碱存在下进行。其它离去基团如碘化物，甲磺酸酯，甲苯磺酸酯，对-硝基苯磺酸酯等也可使用。适宜的碱包括2，6-二叔丁基吡啶，2，6-二叔丁基-4-甲基吡啶，二异丙基乙胺，碳酸钾，碳酸钠等等。适宜溶剂包括甲苯，己烷，苯，四氯化碳，二氯甲烷，氯仿，二氯乙烷等以及它们的混合物。过滤后的上述三氟甲磺酸酯（triflate）溶液然后加到由吗啉酮与活性氢化物试剂在低温，优选 -78°C 至 -20°C 接触所生成的中间体溶液中，上述氢化物试剂有如二异丁基氢化铝，氢化铝锂，或三（仲丁基）硼氢化锂（L-Selectride®），低温反应几小时后，处理反应并纯化，主要得到2，3-顺式取代产物，如路线6所示，该产物可被继续用于合成最终产物。

苯环上被取代的对映体纯苯基甘氨酸可按照路线7所述方法制备（D. A. Evans, et al, J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 4011）。

路线5和6中所用氮烷基化试剂 $\text{R}^1\text{CH}_2\text{X}$ 的制备方法基于已

知的文献方法（对于 $R^1 = 3 - (1, 2, 4 - \text{三唑基})$ 或 $5 - (1, 2, 4 - \text{三唑} - 3 - \text{酮}) - \text{基}$ 以及 $X = Cl$ 可参见 Yanagisawa, I., Hirata, Y.; I Shii, Y. Journal of Medicinal Chemistry, 1984, 27, 849; 对于 $R^1 = 4 - ((2H) - \text{咪唑} - 2 - \text{酮}) - \text{基}$ 或 $5 - (4 - \text{乙氧羰基} - (2H) - \text{咪唑} - 2 - \text{酮}) - \text{基}$ 和 $X = Br$, 参见 Duschinsky, R., Dolan, L. A. Journal of the American Chemical Society, 1948, 70, 657)。

按照上述反应所得的式 (I) 目的化合物可按常规方法分离和纯化, 例如, 萃取, 沉淀, 分级结晶, 重结晶, 层析等等。

本发明化合物能够与各种无机和有机酸以及碱成盐, 并且这些盐也包括在本发明范围内。这种酸加成盐实例包括乙酸盐, 己二酸盐, 苯甲酸盐, 苯磺酸盐, 硫酸氢盐, 丁酸盐, 柠檬酸盐, 樟脑酸盐, 樟脑磺酸盐, 乙磺酸盐, 富马酸盐, 半硫酸盐, 庚酸盐, 己酸盐, 盐酸盐, 氢溴酸盐, 氢碘酸盐, 甲磺酸盐, 乳酸盐, 马来酸盐, 甲磺酸盐, 2-萘磺酸盐, 草酸盐, 双羧萘酸盐, 过硫酸盐, 苦味酸盐, 新戊酸盐, 丙酸盐, 琥珀酸盐, 酒石酸盐, 甲苯磺酸盐, 以及十一烷酸盐, 碱盐包括铵盐, 碱金属盐如钠, 锂和钾盐, 碱土金属盐如钙和镁盐, 与有机碱形成的盐如二环己基胺盐, N-甲基-D-葡萄糖胺, 以及与氨基酸如精氨酸, 赖氨酸等成的盐。同样, 包含氮碱基可与下列试剂季铵化: 低级烷基卤化物, 如甲基, 乙基, 丙基, 和丁基氯化物, 溴化物和碘化物; 硫酸二烷基酯如硫酸二甲酯, 二乙酯, 二丁酯, 二戊基酯; 长链卤化物如癸基, 十二烷基, 十四烷基和硬脂酰氯化物, 溴化物和碘化物; 芳烷基卤化物如苄基溴及其它。优选无毒的生理上可接受的盐, 但其他盐也是有用的, 如用于分离或纯化产物。

上述盐按常规方法制备，如使产物的游离碱形式与一或多当量适宜酸在所得盐不溶解的溶剂或媒介中反应，或在如水这样的溶剂中反应，水可通过真空移去或通过冷冻干燥或者利用离子交换树脂使原在盐的阴离子交换成其它阴离子的方法制备。

尽管本文中所述的反应路线为合理性梗概，但有机合成专业人员能够理解，给定通式 I 化合物中所存在的一个或多个官能团可能使得该分子的合成步骤与特定的合成次序不一致。

在这种情况下，可以采用另一种途径，改变步骤的顺序或采用保护或去保护策略。在所有的情况中，应该选择特殊的反应条件，包括试剂，溶剂，温度和时间以使其与分子中存在的官能度的性质相一致。

下列实施例用于说明本发明，不应被认为是对本发明范围或内容的限制。

实施例 1

(+/-)- α -溴-苯基乙醛，3,5-二(三氟甲基)苄基缩醛

将 2.50 g (10.2 mmol) α -溴-苯基乙醛，二甲基缩醛，8.00 g (32.8 mmol) 3,5-二(三氟甲基)苄醇和 0.50 g (2.6 mmol) 对甲苯磺酸单水合物的 10 ml 甲苯溶液在真空 (35 mmHg) 及室温下搅拌 3 天。将反应混合物分配在 100 ml 乙醚和 50 ml 饱和碳酸氢钠水溶液中并分开两层，将有机层用 25 ml 饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥并真空浓缩在 200 g 硅胶上进行快速色谱分离，用 9:1 V/V 的己烷/二氯甲烷作洗脱剂得到 5.41 g (81%) 固体状标题化合物，m.p.

79-82°C: ^1H NMR 4.47 和 4.62 (AB q, 2 H, $J = 12.5$), 4.78-4.93 (2 H), 5.09 和 5.21 (AB q, 2 H,

$J = 7.7$), 7.31-7.44 (m, 7 H), 7.70 (app s, 1 H), 7.82 (app s, 1 H), 7.84 (app s 2 H);

IR (薄膜) 1363, 1278, 1174, 1130, 704, 682.

元素分析 $C_{26}H_{17}BrF_{12}O_2$: 计算值 C, 46.76; H, 2.23; Br, 11.64; F, 33.70. 实测值: C, 46.65; H, 2.56; Br, 11.94; F, 34.06.

实施例 2

(+/-)-N-(2-羟乙基)-苯基甘氨酸, 3, 5-二(三氟甲基)苄基缩醛

将 1.50 g (2.2 mmol) (+/-)- α -溴-苯基乙醛 3, 5-二(三氟甲基)苄基缩醛(实施例 1) 100 mg (0.67 mmol) 碘化钠和 3 ml 乙醇胺的 6 ml 异丙醇溶液加热回流 20 h。将溶液冷却并真空浓缩至原来体积的 ~ 25%。将浓缩溶液分配在 50 ml 乙醚和 20 ml 2 N 氢氧化钠水溶液中并分离两层。将有机层用 20 ml 饱和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥并真空浓缩。在 50 g 硅胶上进行快速色谱分离, 用 65 : 35 V/V 乙醚/己烷作洗脱剂得到 1.18 g (83%) 油状标题化合物: ^1H NMR

2.66 (br s, 2 H), 2.61 和 2.68 (ddAB q, 2 H, $J_{AB} = 12.4$, $J_{2.61} = 6.8$, 6.2, $J_{2.68} = 6.2$, 6.2), 3.57 和 3.66 (ddAB q, 2 H, $J_{AB} = 10.8$, $J_{3.57} = 6.2$, 6.2), $J_{3.66} = 6.8$, 6.2), 4.02 (d, 1 H, $J = 7.0$), 4.37 和 4.64 (AB q, 2 H, $J = 12.5$), 4.80 和 4.87 (AB q, 2 H,

J = 12.8), 4.87 (d, 1 H, J = 7.0), 7.31-7.40 (7 H), 7.73 (app s, 1 H), 7.81 (app s, 3 H);

IR (纯的) 3342, 1456, 1373, 1278, 1173, 1128, 704, 682;

FAB-MS 650(M+1)⁺.

元素分析 C₂₈H₂₃F₁₂NO₃ 计算值 : C, 51.78; H, 3.57; N, 2.16; F, 35.11. 实测值: C, 51.80; H, 3.67; N, 2.10; F, 35.41.

实施例 3

(+/-)-N-(2-羟乙基)-N-(丙-2-烯基)苯基甘氨酸 3, 5-二(三氟甲基)苄基缩醛

将 1.45 g (2.2 mmol) (+/-)-N-(2-羟乙基)-苯基甘氨酸, 3, 5-二(三氟甲基)苄基缩醛 (实施例 2), 1.0 g (7.2 mmol) 碳酸钾, 3.0 ml (35.0 mmol) 烯丙基溴和 15 ml 乙醇的混合物在 60 °C 搅拌 20 h。将混合物冷却, 分配在 100 乙醚和 25 ml 水中并分开两层。将有机层硫酸镁干燥。将水层用 100 ml 乙醚萃取; 将乙醚萃取液干燥并与原来的有机层合并。将合并的有机层真空浓缩, 在 50 g 硅胶上进行快速色谱分离, 用 4 : 1 V/V 的己烷/乙醚作洗脱剂得到 1.36 g (88%) 油状标题化合物: ¹H NMR 2.4 (dt,

1 H, J = 13.2, 2.8), 2.93-3.08 (3 H), 3.30 (ddt, 1 H, J = 12.0, 2.8, 1.6), 3.54 (br m, 2 H), 3.65 (dt, 1 H, J = 10.0, 2.8), 4.23 (d, 1 H, J = 8.4), 4.52 和 4.58 (AB q, 2 H, J = 12.4), 4.85 和 4.95 (AB q, 2 H, J = 12.4), 5.25 (d, 1 H, J = 9.6), 5.28 (d, 1 H, J =

16.4), 5.39 (d, 1 H, $J = 8.4$), 5.81 (m, 1 H),
7.24-7.40 (7 H), 7.68 (s 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.86
(s, 2 H);

IR (纯的) 3457, 1362, 1278, 1174, 1132, 1056, 759,
705, 682; FAB-MS 690($M+1$)⁺.

元素分析 $C_{31}H_{27}F_{12}NO_3$. 计算值 C, 53.99; H, 3.95; N,
2.03; F, 33.07. 实测值: C, 54.11; H, 4.08; N, 1.78;
F, 32.75.

实施例 4

(+/-)-2-3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-苯基吗啉
步骤 A: 将 850 mg (1.2 mmol) (+/-)-N-(2-羟乙基)-

N-(丙-2-烯基)苯基甘氨酸, 3, 5-二(三氟甲基)苄基
缩醛(实施例 3)和 700 mg (3.7 mmol)对甲苯磺酸单水合物的
15 ml 甲苯溶液加热回流 1.5 h。将反应混合物冷却并分配 100
ml 乙醚和 25 ml 饱和碳酸氢钠中。分开两层; 将有机层用 25 ml 饱和
氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥并真空浓缩。在 30 g 硅胶上进行
快速色谱分离, 用 50:1 V/V 的己烷/乙醚作洗脱剂得到 426 mg
(78%) 的 N-烯丙基吗啉, 它无需进一步纯化而用于下一步骤。

步骤 B: 向一个装配有一个塞子和一个短径蒸馏仪的 50 ml 2-颈烧
瓶中装入 N-烯丙基吗啉(实施例 4, 步骤 A) (540 mg, 1.2
mmol) 和 80 mg (0.09 mmol) 三(三苯基膦)铑氯化物

(Wilkinson 催化剂)的 25 ml 4:1 V/V 乙腈/水溶液, 将反应混
合物加热至沸并将溶剂从反应混合物中蒸出。通过塞着塞子的入口加
入溶剂以使反应混合物的体积保持在 10 至 20 ml 之间, 1 h 及 4 h
后, 将反应物用另外一份的 80 mg Wilkinson 催化剂处理。6 h 后,

将反应混合物冷却分配在 7.5 ml 乙醚和 5.0 ml 水中，将两层分开，将有机层用硫酸镁干燥。将水层用 7.5 ml 乙醚萃取；将萃取液干燥并与原来的有机层合并。将合并的有机层真空浓缩。在 3.5 g 硅胶上进行快速色谱分离，用 1 : 1 V / V 乙醚 / 己烷作洗脱剂得到 200 mg 反式异构体以及 130 mg 顺和反式异构体的混合物（总产率为 68%）。将混合物在 8 g 硅胶上进行色谱分离，用 4 : 1 V / V 己烷 / 乙醚作洗脱剂得到标题化合物的 64 mg 顺式 V 和 57 mg 顺式和反式异构体混合物。

对于反式-V : ^1H NMR 2.03 (br s, 1 H), 2.94 (ddd, 1 H, $J = 11.0, 2.5, 2.5$), 3.08 (dt, 1 H, $J = 11.0, 3.2$), 3.71 (d, 1 H, $J = 7.0$), 3.83 (dt, 1 H, $J = 11.2, 2.8$), 4.05 (ddd, 1 H, $J = 11.2, 3.2, 3.2$), 4.43

(d, 1 H, $J = 7.0$), 4.53 和 4.88 (AB q, 2 H, $J = 13.3$), 7.26-7.45 (7 H), 7.70 (s, 1 H);

IR (纯的) 3333, 2859, 1456, 1374, 1278, 1173, 1131, 1082, 757, 702, 682;

FAB-MS 406($M+1$)⁺.

元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{NO}_2$ 计算值 : C, 56.30; H, 4.23; N, 3.46; F, 28.12. 实测值 : C, 56.39; H, 4.28; N, 3.36; F, 28.32.

对于顺式-V : ^1H NMR 2.10 (br s, 1 H), 3.13 (dd, 1 H, $J = 12.4, 3.0$), 3.26 (dt, 1 H, $J = 12.4, 3.6$), 3.65 (dd, 1 H, $J = 11.6, 3.6$), 4.07 (dt, 1 H, $J = 11.6, 3.0$), 4.14 (d, 1 H, $J = 2.4$), 4.52 和 4.82 (AB q, 2 H, $J = 13.6$), 4.76 (d, 1 H, $J = 2.4$), 7.30-7.42 (6

H), 7.70 (s, 1 H),
FAB-MS 406(M+1)⁺.

实施例 5

(+/-) 2-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-苯基-4-甲基甲酰氨基吗啉

将 105 mg (0.26 mmol) (+/-)-2-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-苯基吗啉的反式异构体 (实施例 4) 和 0.09 ml (0.50 mmol) N, N-二异丙基乙胺的 3 ml 乙腈溶液用 90 mg (0.50 mmol) 碘乙酰胺处理并将所得溶液在室温下搅拌 16 h。将溶液真空浓缩并将残余物分配在 20 ml 乙酸乙酯和 10 ml 0.5 N 硫酸氢钾水溶液中。分开两层, 将有机层用 10 ml 5% 硫代硫酸钠水溶液, 10 ml 饱和碳酸氢钠水溶液, 10 ml 饱和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥并真空浓缩。在 5 g 硅胶上进行快速色谱分离, 用 2:1 V/V 的乙酸乙酯/己烷作洗脱剂得到 99 mg (82%) 油状标题化合物的反式异构体:

¹H NMR 2.56 (dt, 1 H, J = 3.2, 11.6), 2.67 和 3.16 (AB q, 2 H, J = 16.4), 2.96 (dt, 1 H, J = 12.0, 1.6), 3.30 (d, 1 H, J = 7.0), 3.86 (dt, 1 H, J = 3.2, 12.0), 4.08 (ddt, 1 H, J = 11.6, 3.2, 1.6), 4.48 和 4.84 (AB q, 2 H, J = 13.2), 4.49 (d, 1 H, J = 7.0), 5.98 (br s, 1 H), 6.83 (br s, 1 H), 7.33 (app s, 7 H), 7.70 (s, 1 H);

IR (纯的) 3445, 2838, 1682, 1278, 1173, 1132, 760, 704, 682; FAB-MS 463 (M+1)⁺.

元素分析 C₂₁H₂₀F₆NO₃ 计算值 : C, 54.54; H, 4.36; N, 6.06; F, 24.65. 实测值 : C, 54.54; H, 4.52; N, 5.61; F, 24.45.

反应中使用 0.035 ml (0.2 mmol) N, N-二异丙基乙胺和 37 mg (0.2 mmol) 碘乙酰胺对 40 mg (0.99 mmol) (+ / -) - 2 - (3, 5 - 二 (三氟甲基) - 苄氧基) - 3 - 苯基吗啉的顺式异构体 (实施例 4) 进行类似的实验。进行处理并进行快速色谱分离得到 30 mg (65 %) 油状标题化合物的顺式异构体 :

¹H NMR 2.54 和

3.04 (AB q, 2 H, J = 16.8), 2.63 (dt, 1 H, J = 3.6, 12.0), 3.04 (d, 1 H, J = 11.6), 3.65 (d, 1 H, J = 2.8), 3.71 (ddt, 1 H, J = 11.6, 3.2, 1.2), 4.21 (dt, 1 H, J = 11.6, 2.4), 4.44 and 4.89 (AB q, 2 H, J = 13.6), 4.71 (d, 1 H, J = 2.8), 5.86 (br s, 1 H), 7.15 (br s, 1 H), 7.27-7.45 (7 H), 7.73 (s, 1 H); FAB-MS 463(M+1)⁺.

实施例 6

(+ / -) - 2 - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - 苯基 - 4 - (甲氧羰基甲基) 吗啉

将 150 mg (0.37 mmol) (+ / -) - 2 - (3, 5 - 二

(三氟甲基)苄氧基)-3-苯基吗啉的反式异构体(实施例4)
 ($R^1 = H$)和0.18 ml (1.00 mmol) N,N-二异丙基乙胺
 的2 ml乙腈溶液用0.095 ml (1.00 mmol) 溴乙酸甲酯处理并
 将所得溶液在室温下搅拌20 h。将溶液真空浓缩并将残余物分配在
 20 ml乙酸乙酯和5 ml 0.5 N硫酸氢钾水溶液中。将两层分开, 将
 有机层用10 ml饱和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥并真空浓缩。
 在10 g 硅胶上进行快速色谱分离, 用4:1 V/V 己烷/乙醚作洗
 脱剂, 得到164 mg (93%) 油状标题化合物的反式异构体:

^1H NMR 2.79 (dt, 1 H, $J = 3.2, 11.2$), 2.93 (dt, 1 H,
 $J = 11.2, 1.6$), 3.52 (d, 1 H, $J = 7.2$), 3.63 (s, 3
 H), 3.92 (dt, 1 H, $J = 2.8, 11.6$), 4.04 (ddd, 1 H, J
 $= 11.6, 3.2, 1.6$), 4.45 和 4.84 (AB q, 2 H, $J =$
 13.2), 4.46 (d, 1 H, $J = 7.2$), 7.31 - 7.38 (m, 6 H),
 7.68 (s, 1 H);

IR (纯的) 2861, 1744, 1455, 1375, 1346, 1278, 1170,
 887, 759, 704, 682; FAB-MS 478($M+1$) $^+$.

元素分析 $C_{22}H_{21}F_6NO_4$ 计算值: C, 55.35; H, 4.43; N,
 2.93; F, 23.88. 实测值: C, 55.74; H, 4.50; N, 2.79;
 F, 24.01.

实施例 7

N-甲氧基-N-甲基-(N-叔-丁氧羰基)-苯基甘氨酸酰胺

在-10℃将20.0 g (79.7 mmol) (N-叔-丁氧羰基)

苯基甘氨酸的 150 ml 乙酸乙酯溶液用 8.8 ml (79.7 mmol) 4-甲基吗啉处理。在 10 分钟内滴加氯甲酸异丁酯 (10.3 ml, 79.7 mmol) 并保持温度在 -10°C ；将所得悬浮液搅拌冷却 15 分钟。将混合物用 11.6 g (119.0 mmol) N,O-二甲基羟胺·HCl 处理。再加入一份 4-甲基吗啉 (13.0 ml, 119.0 mmol) 并将反应物在 -10°C 搅拌 15 分钟，在 25°C 搅拌 2 h。将反应混合物分配在 100 ml 乙酸乙酯和 100 ml 10% 柠檬酸水溶液中并分开两层。将有机层用 100 ml 饱和碳酸氢钠水溶液，100 ml 饱和氯化铵水溶液洗涤，用硫酸镁干燥并真空浓缩。在 -20°C 下从己烷中结晶 72 h 得到 8.0 g (34%) 固体状标题化合物：

^1H NMR 1.40 (s, 9 H), 3.20 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 5.80 (m, 2 H), 7.40 (m, 5 H).

实施例 8

(2-氧-3-叔-丁氧甲酰氨基-3-苯基)丙基磷酸二乙酯

在 -78°C 将 7.45 ml (51.0 mmol) 甲基磷酸二乙酯的四氢呋喃溶液用 31.8 ml (51.0 mmol) 1.6M 正丁基锂的己烷溶液处理并将所得的混合物搅拌冷却 30 分钟。加入 4.0 g (14.0 mmol) N-甲氧基-N-甲基-(N-叔-丁氧羰基)苯基甘氨酸酰胺 (实施例 7) 的 20 ml 四氢呋喃溶液并将反应物在 -78°C 搅拌 15 分钟，在 25°C 搅拌 15 分钟。将反应物用 150 ml 饱和氯化铵水溶液淬灭，用 300 ml 乙酸乙酯稀释并将两层分开。将有机层用硫酸镁干燥并真空浓缩。在硅胶上进行快速色谱分离，用 7:3 V/V 乙酸乙酯/己烷作洗脱剂得到 4.8 g (92%) 油状标题化

合物： ^1H NMR 1.20–1.42 (15

H), 2.84 (dd, 1 H), 3.20 (dd, 1 H), 4.00–4.20 (m, 4 H), 5.50 (d, 1 H), 5.94 (br s, 1 H), 7.32 (m, 5 H).

实施例 9

N-叔-丁氧羰基-1-苯基-2-氧-4-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-丁-3-烯胺

在 0℃下将 4.80 g (12.5 mmol) (2-氧-3-叔-丁氧甲酰氨基-3-苯基)丙基磷酸二乙酯(实施例 8)的 20 ml THF 溶液滴加到 1.05 g (26.3 mmol, 矿物油的 60%分散体)氢化钠的 30 ml 四氢呋喃悬浮液中。15 分钟后,缓慢地加入 2.06 ml (12.5 mmol) 3,5-二(三氟甲基)苯甲醛并将所得混合物搅拌冷却 15 分钟。将反应物用 50 ml 饱和氯化铵水溶液淬灭,用 50 ml 乙酸乙酯稀释,并将两层分开。将有机层用硫酸镁干燥并真空浓缩。在硅胶上进行快速色谱分离,用 19:1 V/V 及 9:1 V/V 的乙酸乙酯/石油醚作洗脱剂,得到 3.30 g (56%) 固体状标题化合物:

^1H NMR 1.40 (s, 9 H), 5.38 (d, 1 H), 5.90 (d, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 7.39 (m, 5 H), 7.70 (s, 1 H), 7.84 (s, 3 H).

实施例 10

1-苯基-2-羟基-4-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-丁-3-烯胺·HCl

在 0℃下将 1.00 g (2.1 mmol) N-叔丁氧羰基-1-苯基-2-氧-4-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-丁-3-烯胺 (实施例 8) 的 30 ml 甲醇溶液用 241 mg (6.3 mmol) 硼氢化钠处理。30 分钟后, 将反应物用 50 ml 水淬灭并真空浓缩以除去甲醇。将混合物分配在 100 ml 乙酸乙酯和 50 ml 水中并将两层分开。将有机层用硫酸镁干燥并真空浓缩。从乙醚/己烷中结晶得到 680 mg (68%) 标题化合物, 是非对映异构体的 5:1 混合物 (分别被保护为叔丁基氨基甲酸酯): ¹H NMR (* 含量较少的非对映异构体的共振) 1.40 (s, 9 H), 4.60 (dd, 1

H), 4.90 (br s, 1 H), 5.20 (br d, 1 H), 6.30 (dd, 1 H), 6.40 (dd, 1 H*), 6.70 (dd, 1 H), 6.80 (dd, 1 H*), 7.40 (m, 5 H), 7.80 (m, 3 H).

将 BOC-保护的标题化合物的甲醇溶液 (用 HCl 饱和) 放置 72 h。将溶液真空浓缩。将所得固体从乙醚/己烷中重结晶得到 500 mg (80%) 固体状标题化合物·HCl:

¹H NMR 4.20 (br s, 1 H), 4.40 (d, 1 H), 6.20 (dd, 1 H), 6.60 (dd, 1 H), 7.30 (m 5 H), 7.80 (m, 3 H).

将标题化合物·HCl 溶解在乙酸乙酯和 1 N 氢氧化钠水溶液中。将两层分开; 将有机层用硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到游离碱的标题化合物。

实施例 11

2-(2-(3,5-二(三氟甲基)苯基)乙烯基)-3-苯基-

5-氧-吗啉

将 1.95 g (5.2 mmol) 1-苯基-2-羟基-4-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-丁-3-烯胺(实施例 10)的 20 ml 甲苯溶液加到 250 mg (6.2 mmol, 矿物油的 60% 分散体) 氢氧化钠的 30 ml 甲苯悬浮中并将所得混合物在室温下搅拌 15 分钟。将 0.60 ml (1.15 mol) 氯乙酸乙酯的 5 ml 甲苯溶液缓慢地加入并将所得混合物加热回流 3 h。将反应物冷却, 用 50 ml 饱和氯化铵溶液淬灭, 用 50 ml 乙酸乙酯稀释并将两层分开。将有机层用硫酸镁干燥并真空浓缩。进行快速色谱分离, 先后用乙酸乙酯/己烷 (4:1 V/V, 然后 3:1 V/V 然后 1:1 V/V) 和乙酸乙酯作洗脱剂得到 300 mg 反式标题化合物和 800 mg 顺式标题化合物 (总 55%), 二者均为固体。对于顺式异构体: ^1H NMR 1.20 - 1.40(m,

1 H), 1.50-1.62 (m, 1 H), 2.60-2.98 (m, 2 H), 3.86 (dt, 1 H), 4.24 (d, 1 H), 4.34 (dd, 1 H), 4.45 (d, 1 H), 6.40 (br s, 1 H), 7.24 (m, 2 H), 7.40 (m, 3 H), 7.50 (s, 2 H), 7.70 (s, 1 H).

实施例 12

3-苯基-2-(2-(3,5-二(三氟甲基)苯基)乙基)吗啉

将 95 mg (0.23 mmol) 2-(2-(3,5-二(三氟甲基)苯基)乙烯基)-3-苯基-5-氧吗啉(实施例 11)的 10 ml 1:1 V/V 乙醇/乙酸乙酯溶液用 10 mg 氢氧化钯处理并将所得混合物在氢气氛下搅拌 2h, 滤除催化剂并将滤液真空浓缩。粗品不用进一步纯化直接使用。

将 65 mg 粗吗啡酮溶解在 10 ml 四氢呋喃中并用 0.84 ml 在四氢呋喃中的 1 M 甲硼烷·四氢呋喃复合溶液处理, 将所得溶液加热回流 16 h。将反应物通过加入 10 ml 甲醇和 70 mg 碳酸钾而淬灭并将所得混合物加热回流 3 h。真空除去有挥发性物并将残余物分配在 20 ml 乙酸乙酯和 10 ml 饱和氯化铵溶液中。分出有机层, 用碳酸钠干燥并真空浓缩。将残余物溶解在饱和 HCl 的甲醇液中并真空浓缩。将残余物用乙醚研制; 滤出所得固体并干燥得到 32 mg (46%) 标题化合物·HCl, mp. 114-116°C: ^1H NMR 1.42

(m, 1 H), 1.66-1.84 (m, 1 H), 2.70-2.94 (m, 2 H), 3.00 (m, 1 H), 3.30-3.46 (m, 1 H), 3.80-3.94 (m, 2 H), 4.10 (m, 1 H), 4.20 (d, 1 H), 7.40 (m, 3 H), 7.64 (m, 5 H); CI-MS 402(M+1)⁺.

实施例 13

N-苄基-(S)-苯基甘氨酸

将 1.51 g (10.0 mmol) (S)-苯基甘氨酸在 5 ml 2 N 氢氧化钠水溶液中的溶液用 1.0 ml (10.0 mmol) 苯甲醛处理并在室温下搅拌 20 分钟。将溶液用 5 ml 甲醇稀释, 冷至 0°C 并小心地用 200 mg (5.3 mmol) 硼氢化钠处理。移去冷却浴并将反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。将反应物用 20 ml 水稀释并用 2 × 25 ml 二氯甲烷萃取。将水层用浓盐酸酸化至 pH 6 并过滤沉淀出的固体, 用 50 ml 水, 50 ml 1:1 V/V 甲醇/乙醚和 50 ml 乙醚洗涤并干燥得到 1.83 g (76%) 产品, mp 230-232°C。

元素分析：

$C_{15}H_{15}NO_2$ 计算值：C - 74.66, H - 6.27,

N - 5.81

实测值：C - 74.17, H - 6.19,

N - 5.86

实施例 14

3 - (S) - 苄基 - 4 - 苄基 - 2 - 吗啉酮

将 4.00 g (16.6 mmol) N - 苄基 - (S) - 苄基甘氨酸 (得自实施例 13), 5.00 g (36.0 mmol) 碳酸钾, 10.0 ml 1, 2 - 二溴乙烷和 25 ml N, N - 二甲基甲酰胺的混合物在 100 °C 搅拌 20 小时。将混合物冷却并分配在 200 ml 乙醚和 100 ml 水中。将两层分开并将有机层用 3 × 50 ml 水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空浓缩。将残余物在 125 g 硅胶上通过快速色谱法纯化, 用 9 : 1 V / V, 及 4 : 1 的己烷 / 乙醚洗脱得到 2.41 g (54 %) 固体状产品, mp. 98 - 100 °C。

质谱 (FAB) : m / z 268 (M + H, 100 %)。

^1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz, ppm): d 2.54-2.68 (m, 1H),

2.96 (dt, J = 12.8, 2.8, 1H), 3.14 (d, J = 13.3, 1H),

3.75 (d, J = 13.3, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.29-4.37 (m,

1H), 4.53 (dt, J = 3.2, 11.0), 7.20-7.56 (m, 10H).

元素分析：

$C_{17}H_{17}NO_2$ 计算值：C - 76.38 H - 6.41 N - 5.24

实测值：C - 76.06 H - 6.40 N - 5.78

实施例 15

2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基吗啉

步骤A: 3,5-二(三氟甲基)苄醇, 三氟甲磺酸酯

在氮气氛围及室温下将 1.00 g (4.1 mmol) 3,5-二(三氟甲基)苄醇和 1.05 g (5.12 mmol) 2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶的 45 ml 无水四氯化碳溶液用 0.74 ml (4.38 mmol) 三氟甲磺酸酐处理。加完酐后不久即生成白色沉淀。90 分钟后, 在氮气下将浆状物用 Schlenk 过滤器过滤, 并将滤液真空浓缩。将两相油状的残余物在氮气下溶解在 10 ml 无水甲苯中。将所得的澄清溶液直接用于下面步骤 B 中。

步骤B: 4-苄基-2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基吗啉

将 0.500 g (1.87 mmol) N-苄基-3-(S)-苯基吗啉-2-酮(得自实施例 14)的 10 ml 无水 THF 溶液在氮气下冷至 -75 °C 并用滴加了 2.06 ml (2.06 mmol) 1 M 三(仲丁基)硼氢化锂(L-Selectride®)的 THF 溶液处理。在 -75 °C 将溶液搅拌 30 分钟后, 将 3,5-二(三氟甲基)苄醇, 三氟甲磺酸酯的甲苯溶液通过套管加入以使其内部温度保持在 -60 °C 以下。将所得溶液在 -75 °C 搅拌 1 h, 然后在 -38 °C 与 -50 °C 之间搅拌 2 h。然后将溶液倒入 25 ml 乙酸乙酯和 20 ml 饱和碳酸氢钠水溶液中, 并将各层分开。将水相用 2 × 30 ml 乙酸乙酯萃取, 将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤混合物并将滤液真空浓缩。将残余物在 130 g 硅胶上通过快速色谱法纯化, 用 2 L 100:5 的己

烷：乙酸乙酯洗脱得到 0.68 g (73%) 油状物， ^1H NMR 测得是顺式：反式吗啉的 20 : 1 混合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): δ 主要是(顺式)异构体 : 2.37 (td, $J=12, 3.6$, 1H), 2.86 (app t, $J=13$, 2H), 3.57 (d, $J=2.6$, 1H), 3.63 (dq, $J=11.3, 1.6$, 1H), 3.89 (d, $J=13.3$, 1H), 4.12 (td, $J=11.6, 2.4$, 1H), 4.40 (d, $J=13.6$, 1H), 4.69 (d, $J=2.9$, 1H), 4.77 (d, $J=13.6$), 7.2-7.4 (m, 8H), 7.43 (s, 2H), 7.55 (br d, 2H), 7.69 (s, 1H).

步骤 C : 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基吗啉

将 0.68 g (1.37 mmole) 4-苄基-2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基吗啉和 280 mg 10% p d / c 在 36 ml 97 : 3 乙醇：水中的混合物在 1 个氢气压下搅拌 15 h。将混合物通过硅藻土过滤，将滤饼用乙醇充分洗涤，并将滤液真空浓缩。将残余物在 68 g 硅胶上通过快速色谱法纯化，用 1 L 33 : 67 的己烷：二乙醚洗脱，然后用 1 L 25 : 75 的己烷：二乙醚洗脱得到 0.443 g (80%) 油状物， ^1H NMR 测得是纯的顺式吗啉。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): δ 1.8 (br s, 1H), 3.10 (dd, $J=12.5, 2.9$, 1H), 3.24 (td, $J=12.2, 3.6$, 1H), 3.62 (dd, $J=11.3, 2.5$, 1H), 4.04 (td, $J=11.7, 3$, 1H), 4.11 (d, $J=2.4$, 1H), 4.49 (d, $J=13.5$, 1H),

4.74 (d, J= 2.5, 1H), 4.80 (d, J= 13.3, 1H),
7.25-7.40 (m, 5H), 7.40 (s, 2H), 7.68 (s, 1H).

元素分析:

C₁₉H₁₇F₆NO₂ 计算值: C-56.30 H-4.23 N-3.46 F-28.12

实测值: C-56.20 H-4.29 N-3.34 F-27.94

实施例 1 6

2 (R) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 3 (R) - 苯 基 吗 啉

采用实施例 1 3、1 4 和 1 5 的方法从 (R) - 苯基甘氨酸制得标题化合物。

实施例 1 7

4 - (3 - (1 , 2 , 4 - 三 唑 基) 甲 基) - 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 3 - (S) - 苯 基 吗 啉

步骤 A: N - 甲 酰 基 - 2 - 氯 氨 基 乙 腈 (Chloroacetamidrazone)

将 5 g (6 6 . 2 mmole) 氯 乙 腈 的 3 0 ml 无 水 甲 醇 溶 液 在 氮 气 下 冷 至 0 ℃ 并 用 0 . 1 g (1 . 8 mmole) 甲 醇 钠 处 理 。 将 混 合 物 升 至 室 温 并 搅 拌 3 0 分 钟 , 加 入 0 . 1 0 6 ml (1 . 8 mmole) 乙 酸 。 然 后 向 所 得 混 合 物 中 加 入 3 . 9 g (6 4 . 9 mmole) 甲 酰 肼 , 并 将 该 物 搅 拌 3 0 分 钟 。 将 反 应 混 合 物 真 空 浓 缩 成 一 固 体 , 并 用 于 下 面 步 骤 B 中 。

步骤 B: 4 - (3 - (1 , 2 , 4 - 三 唑 基) 甲 基) - 2 - (S) -
(3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 3 - (S) - 苯 基 吗 啉

将 0 . 2 9 5 g (0 . 7 3 mmole) 2 - (S) - (3 , 5 - 二

(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基吗啉(得自实施例15)的10 ml无水DMF溶液先后用0.302 g(2.18 mmole)无水碳酸钾和0.168 g(1.24 mmole)N-甲酰基-2-氯氨基乙醇(得自实施例17, 步骤A)处理, 并将悬浮液在60℃搅拌4 h。然后将混合物加热至120℃共4.5 h。冷却后, 将反应物用80 ml乙酸乙酯稀释并将有机层用3×20 ml水洗涤, 将有机层用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物在67 g硅胶上通过快速色谱法纯化, 用1.5 L 100:2的二氯甲烷:甲醇洗脱得到0.22 g黄色固体, 将其从己烷/二氯甲烷中重结晶得到0.213 g(60%)白色结晶状固体, mp. 134-135℃。

质谱 (FAB): m/Z 487 (M+H⁺, 100%), 259 (35%),

243 (65%), 227 (40%), 174 (25%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 2.67 (td, J= 11.9, 3.4, 1H), 2.90 (br d, J= 11.7, 1H), 3.43 (d, J= 15.2, 1H), 3.66 (app dd, J= 13, 1.9, 2H), 3.88 (d, J= 15.1, 1H), 4.17 (td, J= 11.7, 2.3, 1H), 4.42 (d, J= 13.5, 1H), 4.69 (d, J= 2.6, 1H), 4.77 (d, J= 13.5, 1H), 7.30-7.50 (m, 7H), 7.70 (s, 1H), 7.94 (s, 1H).

实施例18

4-(3-(5-氧-1H, 4H-1, 2, 4-三唑基)甲基)-2-(S)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基吗啉

步骤A: N-甲基羧基-2-氯氨基乙醇

将 5.0 g (66.2 mmol) 氯乙腈的 35 ml 无水甲醇溶液冷至 0 °C 并用 0.105 g (1.9 mmol) 甲醇钠处理。除去冰浴并将混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后向反应物中加入 0.110 ml (1.9 mmol) 乙酸和 5.8 g (64.9 mmol) 胍羧酸甲酯。在室温下搅拌 30 分钟后, 将悬浮液真空浓缩, 并在高真空下放置过夜, 得到 10.5 g (98%) 黄色粉末, 将其用于下面步骤 C 中。

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, ppm): δ 3.71 (s, 3H), 4.06 (s, 2H).

步骤 B: 4-(2-(N-甲基羧基氨基乙腈基)-2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基吗啉

将 2.30 g (5.7 mmol) 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基吗啉(得自实施例 15), 1.13 g (6.8 mmol) N-甲基羧基-2-氯氨基乙腈(得自步骤 A) 和 1.50 ml (8.6 mmol) N,N-二异丙基乙胺的 25 ml 乙腈溶液在室温下搅拌 20 小时。将沉淀出的产品过滤, 用 5 ml 冰冷的乙腈洗涤并干燥得到 1.83 g 白色固体。将滤液真空浓缩并将残余物分配在 50 ml 二氯甲烷和 20 ml 水中。将两层分开并将有机层用硫酸镁干燥, 将水层用 50 ml 二氯甲烷萃取; 将萃取液干燥, 与原来的有机层合并, 并将合并的有机物真空浓缩。将残余物在 30 g 硅胶上通过快速色谱法纯化, 用 50:1:0.1 V/V/V 二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵洗脱得到 1.09 g 产品(总产率 96%)。

质谱 (FAB): m/z 535 ($M+H$, 100%), 462 (16%),

291 (30%), 226 (35%), 173 (25%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): δ 2.53 (dt, $J=3.5$, 12.2, 1H), 2.59 (d, $J=14.6$, 1H), 2.94 (d, $J=11.8$, 1H), 3.37 (d, $J=14.6$, 1H), 3.58 (d, $J=2.8$, 1H), 3.62–3.72 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.16 (dt, $J=2.2$, 11.8, 1H), 4.44 (d, $J=13.2$, 1H), 4.70 (d, $J=2.8$, 1H), 4.79 (d, $J=13.2$), 5.55 (br s, 2H), 7.30–7.46 (m, 7H), 7.72 (s, 1H).

步骤 C: 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-4-(3-(5-氧-1H,4H-1,2,4-三唑基)甲基)-3-(S)-苯基吗啉

将 2.89 g (5.4 mmol) 4-(2-(N-甲基羧基-氨基乙胺基)-2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基吗啉(得自步骤 B)的 36 ml 二甲苯溶液加热回流 1.5 小时。将溶液冷却并真空浓缩。将残余物用 50 ml 3:1 V/V 的己烷/乙酸乙酯溶解, 结晶出产品。将产品过滤并干燥得到 1.85 g 固体。将该固体从 30 ml 4:1 V/V 的己烷/乙酸乙酯中重结晶得到 1.19 g 白色固体状纯产品, $mp = 156 - 157^\circ\text{C}$ 。将所有结晶液合并并真空浓缩。将残余物在 30 g 硅胶上通过快速色谱法纯化, 用 50:1:0.1 V/V/V 的二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵洗脱又得到 0.69 g 固体。将其从 20 ml 4:1 V/V 的己烷/乙酸乙酯中重结晶三次又得到 0.39 g 白色固体状纯产品(总产率 58%)。

质谱 (FAB): m/z 503 ($M+H$), 259 (55%), 226 (40%), 160 (30%).

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm): δ 2.57 (app t, $J=9.6$, 1H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.58-3.71 (m, 3H), 4.18 (app t, $J=10.4$, 1H), 4.46 (d, $J=13.6$), 4.68 (d, $J=2.8$, 1H), 4.85 (d, $J=13.6$, 1H), 7.30-7.45 (m, 7H), 7.64 (s, 1H), 10.40 (br s, 1H), 10.73 (br s, 1H).

实施例 19

N-(2'-(R)-羟丙基)-苯基甘氨酸, 3, 5-二(三氟甲基)苯基缩醛

将 1.00 g (1.5 mmol) (+/-)- α -溴苯基乙醛, 3, 5-二(三氟甲基)苯基缩醛(得自实施例 12), 1.25 ml (R)-1-氨基-2-丙醇, 225 mg (1.5 mmol) 碘化钠和 3.75 ml 异丙醇加热回流 20 h。将溶液冷却并真空浓缩至原体积的 ~25%。将浓缩液分配在 50 ml 乙醚和 20 ml 2 N 氢氧化钠水溶液中并将两层分开。将有机层用 20 ml 饱和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥并真空浓缩。在 50 g 硅胶上进行快速色谱分离, 用 65:35 V/V 的乙醚/己烷作洗脱剂得到 948 mg (95%) 不可拆分的非对映异构体 1:1 混合物的产品。

质谱 (FAB): m/z 664 ($M+H$, 25%), 420 (20%), 226 (100%)。

实施例 20

N-(2-(S)-羟丙基)-苯基甘氨酸, 3, 5-二(三氟甲基)

苺基缩醛

按前面实施例相同的实验用 (S) - 1 - 氨基 - 2 - 丙醇代替 (R) - 1 - 氨基 - 2 - 丙醇, 得到 940 mg (95%) 非对映异构体 1 : 1 混合物的产品。

实施例 21

N - (2 - (R) - 羟丙基) - N - (丙 - 2 - 烯基) - (R) - 苺基甘氨酸, 3, 5 - 二(三氟甲基)苺基缩醛和 N - (2 - (R) - 羟丙基) - N - (丙 - 2 - 烯基) - (S) - 苺基甘氨酸, 3, 5 - 二(三氟甲基)苺基缩醛

将 933 mg (1.40 mmol) N - (2 - (R) - 羟丙基) - 苺基甘氨酸, 3, 5 - 二(三氟甲基)苺基缩醛 (得自实施例 19), 1 ml 烯丙基溴, 600 mg (4.3 mmol) 碳酸钾和 5 ml 乙醇的混合物在 60 °C 搅拌 20 小时。将混合物冷却, 分配在 100 ml 乙醚和 25 ml 水中并将两层分开。在 50 g 硅胶上进行快速色谱分离, 用 20 : 1 V/V 乙醚/己烷作洗脱剂得到 380 mg (R, R) - 氨基醇 ($R_f = 0.72$, 用 3 : 2 V/V 乙醚/己烷作展开剂), 220 mg (R, S) - 氨基醇 ($R_f = 0.62$, 用 3 : 2 V/V 的乙醚/己烷作展开剂) 以及 285 mg 非对映氨基醇的混合物。

对于 (R, R) - 氨基醇:

质谱 (FAB): m/z 704 ($M+H$)。

IR (纯的) 3476, 2932, 1624, 1454, 1361, 1278, 1175, 1132, 760, 704, 682.

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm) 1.12 (d, 3 H, $J = 6.4$), 2.19 和 2.62 (dAB q, 2 H, $J_{AB} = 13.0$, $J_{2.19} = 2.3$, $J_{2.62} = 10.4$), 2.97 (dd, 1 H, $J = 14.0, 8.8$), 3.25 - 3.30 (m, 1 H), 3.76 (s, 1 H), 3.77 - 3.85 (m, 1 H),

4.21 (d, 1 H, $J = 8.8$), 4.49 和 4.55 (AB q, 2 H, $J = 12.4$), 4.86 和 4.92 (AB q, 2 H, $J = 12.4$), 5.27 - 5.33 (m, 2 H), 5.39 (d, 1 H, $J = 8.8$), 5.79 - 5.89 (m, 1 H), 7.21 - 7.26 (m, 4 H), 7.35 - 7.40 (m, 3 H), 7.67 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.85 (s, 2 H).

元素分析 $C_{32}H_{29}F_{12}NO_3$:

计算值: C, 54.63; H, 4.15; N, 1.99; F, 32.41。

实测值: C, 54.72; H, 3.94; N, 1.95; F, 32.17。

对于 (R, S) - 氨基醇:

质谱 (FAB): m/z 704 ($M+1$)。

IR (纯的) 3451, 2931, 1624, 1454, 1362, 1277, 704, 683.

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm) 1.09 (d, 3 H, $J = 6.0$), 2.48 和 2.71 (dAB q, 2 H, $J_{AB} = 13.2$, $J_{2.48} = 9.6$, $J_{2.62} = 3.6$), 3.05 (dd, 1 H, $J = 14.4, 6.8$), 3.34 - 3.39 (m, 1 H), 3.35 (s, 1 H), 3.76 - 3.81 (m, 1 H), 4.21 (d, 1 H, $J = 8.4$), 4.50 和 4.54 (AB q, 2 H, $J = 12.8$), 4.86 和 4.96 (AB q, 2 H, $J = 12.4$), 5.10 - 5.17 (m, 2 H), 5.39 (d, 1 H, $J = 8.4$), 5.68 - 5.78 (m, 1 H), 7.23 - 7.32 (m, 4 H), 7.34 - 7.39 (m, 3 H), 7.69 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.86 (s, 2 H).

元素分析 $C_{32}H_{29}F_{12}NO_3$:

计算值: C, 54.63; H, 4.15; N, 1.99; F, 32.41。

实测值: C, 54.80; H, 4.16; N, 1.90; F, 32.36。

实施例 2 2

N-(2-(S)-羟丙基)-N-(丙-2-烯基)-(S)-苯基甘氨酸, 3, 5-二(三氟甲基)苄基缩醛和 N-(2-(S)-羟丙基)-N-(丙-2-烯基)-(R)-苯基甘氨酸, 3, 5-二(三氟甲基)苄基缩醛

按前面实施例所用的方法, 用 880 mg (1.33 mmol) N-(2-(S)-羟丙基)-苯基甘氨酸, 3, 5-二(三氟甲基)苄基缩醛(实施例 2 0)代替 N-(2-(R)-羟丙基)苯基甘氨酸, 3, 5-二(三氟甲基)苄基缩醛, 得到 281 mg (S, S)-氨基醇 ($R_f=0.72$, 用 3:2 V/V 的乙醚/己烷作展开剂), 367 mg (S, R)-氨基醇 ($R_f=0.62$, 用 3:2 V/V 乙醚/己烷作展开剂) 和 197 mg 非对映氨基醇的混合物。

实施例 2 3

2-(R)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(R)-苯基-6-(R)-甲基吗啉和 2-(S)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(R)-苯基-6-(R)-甲基吗啉

步骤 A: 2-(R)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-

(R)-苯基-4-(2-丙烯基)-6-(R)-甲基吗啉和 2-(S)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(R)-苯基-4-(2-丙烯基)-6-(R)-甲基吗啉

将 355 mg (0.50 mmol) N-(2-(R)-羟丙基)-N-(2-丙烯基)-(R)-苯基甘氨酸, 3,5-二(三氟甲基)苄基缩醛(得自实施例 21)和 285 mg (1.5 mmol)对-甲苯磺酸单水合物的 5 ml 甲苯溶液加热回流 40 分钟。将溶液冷却并分配在 40 ml 乙醚和 15 ml 饱和碳酸氢钠水溶液中。将两层分开并将有机层用 10 ml 饱和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥并真空浓缩。在 10 g 硅胶上进行快速色谱分离, 用 19:1 V/V 的己烷/乙醚作洗脱剂得到 122 mg (2R, 3R, 6R) 产品 ($R_f = 0.53$, 用 4:1 V/V 己烷/乙醚作展开剂) 和 62 mg (2S, 3R, 6R) 产品 ($R_f = 0.23$, 用 4:1 V/V 己烷/乙醚作展开剂)。

对于 (2R, 3R, 6R) 产品:

质谱 (FAB): m/z 460 ($M+H$, 65%)

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm) 1.35 (d, 3 H, $J = 6.4$), 2.53 和 2.63 (dAB q, 2 H, $J_{AB} = 12.0$, $J_{2.53} = 3.2$, $J_{2.63} = 6.8$), 2.83 - 2.96 (m, 2 H), 3.60 (d, 1 H, $J = 4.0$), 4.27 - 4.32 (m, 1 H), 4.57 和 4.84 (AB q, 2 H, $J = 13.2$), 4.87 (d, 1 H, $J = 4.0$), 5.08 - 5.13 (m, 2 H), 5.76 - 5.86 (m, 1 H), 7.31 - 7.37 (m, 3 H), 7.50 - 7.52 (m, 2 H), 7.58 (s, 2 H), 7.71 (s, 1 H).

对于 (2S, 3R, 6R) 产品:

质谱 (FAB): m/z 460 ($M+H$, 65%)

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm) 1.37 (d, 3 H, $J = 6.8$), 2.48 - 2.50 (m, 2 H), 2.74 和 3.01 (dtAB q, 2 H, J

= 6.4, 1.2, 12.4) 3.84 (d, 1 H, $J = 3.6$), 3.92 – 3.99 (m, 1 H), 4.70 和 4.93 (AB q, 2 H, $J = 13.6$), 4.97 (d, 1 H, $J = 3.6$), 5.08 – 5.14 (m, 2 H), 5.74 – 5.84 (m, 1 H), 7.28 – 7.36 (m, 3 H), 7.43 – 7.46 (m, 2 H), 7.64 (s, 2 H), 7.75 (s, 1 H).

步骤 B: 2 – (R) – (3, 5 – 二(三氟甲基)苄氧基) – 3 – (R) – 苯基 – 6 – (R) – 甲基吗啉

将 115 mg (0.25 mmol) 2 – (R) – (3, 5 – 二(三氟甲基)苄氧基) – 3 – (R) – 苯基 – 4 – (2 – 丙烯基) – 6 – (R) – 甲基吗啉 (得自实施例 23, 步骤 A) 和 230 mg (0.25 mmol) 三(三苯基磷)铯氯化物的 15 ml 4 : 1 V / V 乙腈 / 水溶液加热回流 30 分钟。将反应物冷却并分配在 50 ml 乙酸乙酯和 15 ml 水中。将两层分开并将有机层用硫酸镁干燥。将水层用 2×25 ml 乙酸乙酯萃取; 将萃取液干燥并与原有机层合并。将合并的有机液真空浓缩。将残余物通过一层硅胶 (~ 20 g) 过滤, 用 2 : 1 V / V 乙醚 / 己烷作溶剂。将滤液浓缩, 在 5 g 硅胶上进行快速色谱分离, 用 17 : 3 己烷 / 乙醚作洗脱剂得到 67 mg (64%) 油状 2 – (R) – (3, 5 – 二(三氟甲基)苄氧基) – 3 – (R) – 苯基 – 6 – (R) – 甲基吗啉。

质谱 (FAB) : m/z 420 (M^+H , 90%)

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm) 1.21 (d, 3 H, $J = 6.4$), 2.02 (br s, 1 H), 2.67 和 2.77 (dAB q, 2 H, $J_{AB} = 13.2$, $J_{2.67} = 8.8$, $J_{2.77} = 3.2$), 3.89 (d, 1 H, $J = 2.4$), 4.07 – 4.15 (m, 1 H), 4.68 和 4.90 (AB q, 2 H,

$J = 12.8$), 5.03 (d, 1 H, $J = 2.4$), 7.28 – 7.38 (m, 3 H), 7.51 – 7.53 (m, 2 H), 7.77 (s, 2 H), 7.79 (s, 1 H).

步骤 C: 2 – (S) – (3, 5 – 二 (三氟甲基) 苄氧基) – 3 – (R) – 苯基 – 6 – (R) – 甲基吗啉

使用 55 mg (0.12 mmol) 2 – (S) – 3, 5 – 二 (三氟甲基) 苄氧基) – 3 – (R) – 苯基 – 4 – (2 – 丙烯基) – 6 – (R) – 甲基吗啉 (得自实施例 23, 步骤 A) 和 111 mg (0.12 mmol) 三 (三苯基磷) 铯氯化物的 1.2 ml 4 : 1 V / V 乙腈 / 水进行类似的反应。在 4 g 硅胶上进行快速色谱分离, 用 50 : 1 V / V 二氟甲烷 / 乙腈作洗脱剂得到 14 mg (28%) 油状 2 – (S) – (3, 5 – 二 (三氟甲基) 苄氧基) – 3 – (R) – 苯基 – 6 – (R) – 甲基吗啉。

质谱 (F A B) : m/z 420 ($M+H$, 90%)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) 1.39 (d, 3 H, $J = 6.8$), 1.92 (br s, 1 H), 2.84 和 2.95 (dAB q, 2 H, $J_{AB} = 12.8$, $J_{2.84} = 6.4$, $J_{2.95} = 3.6$), 3.93 – 4.00 (m, 1 H), 4.07 (d, 1 H, $J = 2.8$), 4.68 和 4.95 (AB q, 2 H, $J = 13.2$), 4.93 (d, 1 H, $J = 2.8$), 7.28 – 7.37 (m, 3 H), 7.48 – 7.52 (m, 2 H), 7.55 (s, 2 H), 7.72 (s, 1 H).

实施例 2 4

2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 3 - (S) - 苯基 - 6 - (S) - 甲基吗啉和 2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 3 - (S) - 苯基 - 6 - (S) - 甲基吗啉

按照与前面实施例相似的实验, 用 3 5 0 mg N - (2 - (S) 羟丙基) - N - (2 - 丙烯基) - (S) - 苯基甘氨酸, 3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄基缩醛 (得自实施例 2 2) 代替 N - (2 - (R) - 羟丙基) - N - (2 - 丙烯基) - (R) - 苯基甘氨酸, 3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄基缩醛得到 5 0 mg 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 3 - (S) - 苯基 - 6 - (S) - 甲基吗啉和 14 mg 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 3 - (S) - 苯基 - 6 - (S) - 甲基吗啉。

实施例 2 5

2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 3 - (S) - 苯基 - 6 - (R) - 甲基吗啉和 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 3 - (S) - 苯基 - 6 - (R) - 甲基吗啉

步骤 A : 2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 3 - (S) - 苯基 - 4 - (2 - 丙烯基) - 6 - (R) - 甲基吗啉和 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 3 - (S) - 苯基 - 4 - (2 - 丙烯基) - 6 - (R) - 甲基吗啉

按照类似于实施例 2 3 , 步骤 A 的方法制备标题化合物。用 2 4 6 mg (1 . 2 9 mmol) 对 - 甲苯磺酸单水合物和 5 ml 甲苯将 3 0 0 mg (0 . 4 3 mmol) N - (2 - (R) - 羟丙基) - N - (丙

-2-烯基)-(S)-苯基甘氨酸, 3, 5-二(三氟甲基)苄基缩醛(得自实施例23)环化。在8g硅胶上进行快速色谱分离。用20:1V/V的己烷/乙醚作洗脱剂, 得到149mg(75%)不可拆分的非对映异构体产物。

质谱(FAB: m/z 460 (M+H 65%),

步骤B: 2-(R)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基-6-(R)-甲基吗啉和2-(S)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基-6-(R)-甲基吗啉

将150mg(0.33mmol)2-(R)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基-4-(2-丙烯基)-6-(R)-甲基吗啉和2-(S)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基-4-(2-丙烯基)-6-(R)-甲基吗啉(得自实施例25, 步骤A)和318mg(0.32mmol)三(三苯基磷)铑氯化物的20ml4:1V/V乙腈/水溶液加热回流1h。在5g硅胶上进行快速色谱分离, 用9:1V/V的己烷/乙醚作洗脱剂得到35mg产品混合物及26mg2-(R)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基-6-(R)-甲基吗啉(Rf=0.22, 用3:2V/V的己烷/乙醚作展开剂)。将混合物在5g硅胶上进行快速色谱分离, 用20:1V/V的, 得到14mg2-(S)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基-6-(R)-甲基吗啉(Rf=0.14, 用3:2V/V的己烷/乙醚作展开剂)和17mg2-(R)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基-6-(R)-甲基吗啉(总产

率 41%)。

对于 (2 R, 3 S, 6 R) 产品：

质谱 (F A B) : m/z 420 (M + H, 90%)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 Mhz. ppm) 1.30 (d, 3 H, $J = 6.4$), 1.74 (br s, 1 H), 2.73 和 2.98 (dAB q, 2 H, $J_{AB} = 11.6$, $J_{2.73} = 10.0$, $J_{2.98} = 2.4$), 3.65 (d, 1 H, $J = 7.2$), 3.89 - 3.94 (m, 1 H), 4.45 (d, 1 H, $J = 7.2$), 4.53 和 4.90 (AB q, 2 H, $J = 13.2$), 7.28 - 7.38 (m, 3 H), 7.41 - 7.43 (m, 2 H), 7.45 (s, 2 H), 7.70 (s, 1 H).

对于 (2 S, 3 S, 6 R) 产品：

质谱 (F A B) : m/z 420 (M + H, 90%)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 Mhz. ppm) 1.20 (d, 3 H, $J = 6.4$), 2.04 (br s, 1 H), 2.84 和 3.15 (dAB q, 2 H, $J_{AB} = 12.8$, $J_{2.84} = 10.8$, $J_{3.15} = 2.8$), 4.08 (d, 1H, $J = 2.8$), 4.08 - 4.15 (m, 1 H), 4.53 和 4.80 (AB q, 2 H, $J = 13.2$), 4.79 (d, 1 H, $J = 2.8$), 7.28 - 7.38 (m, 5 H), 7.43 (s, 2 H), 7.70 (s, 1 H).

实施例 26

2 - (S) - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (R) - 苯基 - 6 - (S) - 甲基吗啉和 2 - (R) - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (R) - 苯基 - 6 - (S) - 甲基吗啉

按前面实施例相似的实验用 250 mg N-(2-(S)-羟丙基)-N-(2-丙烯基)-(S)-苯基甘氨酸, 3,5-二(三氟甲基)苄基缩醛(得自实施例 22)代替 N-(2-(R)-羟丙基)-N-(2-丙烯基)-(R)-苯基甘氨酸, 3,5-二(三氟甲基)苄基缩醛得到 42 mg 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(R)-苯基-6-(S)-甲基吗啉和 17 mg 2-(S)-3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(R)-苯基-6-(S)-甲基吗啉。

实施例 27

2-(R)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基-5-(R)-甲基吗啉, 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基-5-(R)-甲基吗啉, 2-(R或S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(R)-苯基-5-(R)-甲基吗啉和 2-(S或R)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(R)-苯基-5-(R)-甲基吗啉

按实施例 19 所述程序进行反应, 用(R)-2-氨基-1-丙醇代替(R)-1-氨基-2-丙醇得到 55 mg 高 R_f 值物质和 56 mg 低 R_f 值物质的混合物。将高 R_f 值物质按上面实施例 23 步骤 A 进行处理, 得到 10 mg 高 R_f 值物质 2-(R)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基-5-(R)-甲基吗啉和 7 mg 低 R_f 值物质 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基-5-(R)-甲基吗啉。将低 R_f 值物质(与另外 30 mg 物质混合后)按实施例 23 步骤 A 进行处理得到 24 mg 高 R_f 值物质 2-(R或S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-

(R) - 苯基 - 5 - (R) - 甲基吗啉和 1.8 mg 低 R_f 值物质 2 -
(S 或 R) - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (R) - 苯
基 - 5 - (R) - 甲基吗啉。

2 - (R) - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (S) - 苯
基 - 5 - (R) - 甲基吗啉

质谱 (FAB): m/z 420 (M+H, 100%), 227 (50%),

192 (75%), 176 (65%).

NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 0.98 (d, 3H, J= 6.3
Hz), 3.16-3.20 (m, 1H), 3.43-3.47 (m, 1H), 3.79 (d,
1H, J= 7.5 Hz), 3.91 (dd, 1H, J= 3.2 & 11.5 Hz), 4.51
(d, 2H, J= 13.4 Hz), 4.85 (d, 1H, J= 13.2 Hz),
7.29-7.45 (m, 7H), 7.67 (s, 1H).

2 - (S) - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (S) - 苯
基 - 5 - (R) - 甲基吗啉

质谱 (FAB): m/z 420 (M+H, 48%), 227 (35%),

192 (39%), 176 (100%).

NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 1.10 (d, 3H, J= 6.4
Hz), 3.23-3.26 (m, 1H), 3.56-3.61 (m, 2H), 4.17 (d,
1H, J= 2.3 Hz), 4.51 (d, 1H, J= 13.7 Hz), 4.71 (d,
1H, J= 2.4 Hz), 4.78 (d, 1H, J= 13.5 Hz), 7.28-7.39
(m, 7H), 7.68 (s, 1H).

2 - (R 或 S) - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (R)

— 苯基 — 5 — (R) — 甲基吗啉

质谱 (FAB): m/z 281 (35%), 221 (55%), 207
(45%), 192 (40%), 147 (100%).

NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm): δ 1.13 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 3.10–3.14 (m, 1H), 3.66 (dd, 1H, $J = 6.6$ & 11.4 Hz), 3.76 (dd, 1H, $J = 3.5$ & 11.2 Hz), 4.04 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz), 4.61 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 4.74 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 4.89 (d, 1H, 13.2 Hz), 7.26–7.35 (m, 3H), 7.47–7.49 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.74 (s, 1H).

2 — (S 或 R) — (3 , 5 — 二 (三氟甲基) 苄氧基) — 3 — (R)
— 苯基 — 5 — (S) — 甲基吗啉

NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm): δ 1.36 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz), 3.27–3.31 (m, 1H), 3.39 (dd, 1H, $J = 2.2$ & 11.3 Hz), 4.16 (dd, 1H, $J = 3.2$ & 11.0 Hz), 4.37 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 4.53 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 4.75 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 4.81 (d, 1H, 13.6 Hz), 7.26–7.35 (m, 3H), 7.26–7.43 (m, 7H), 7.68 (s, 1H).

实施例 2 8

2 — (R 或 S) — (3 , 5 — 二 (三氟甲基) 苄氧基) — 3 — (S)
— 苯基 — 5 — (S) — 甲基吗啉, 2 — (S 或 R) — (3 , 5 — 二
(三氟甲基) 苄氧基) — 3 — (S) — 苯基 — 5 — (S) — 甲基吗啉,
和 2 — (R) — (3 , 5 — 二 (三氟甲基) 苄氧基) — 3 — (R) —

苯基-5-(S)-甲基吗啉

按实施例 19 所述程序进行反应, 用 (S)-2-氨基-1-丙醇代替 (R)-1-氨基-2-丙醇, 得到 78 mg 高 Rf 值物质和 70 mg 低 Rf 值物质的混合物。将高 Rf 值物质按实施例 23 步骤 A 进行处理得到小于 1 mg 的高 Rf 值物质 (2-(R)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基-5-(S)-甲基吗啉和 9 mg 低 Rf 值物质 (2-(S)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基-5-(S)-甲基吗啉。将低 Rf 值物质按实施例 23 步骤 A 进行处理得到 20 mg 高值物质 (2-(R 或 S)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基-5-(S)-甲基吗啉和 14 mg 低 Rf 值物质 (2-(S 或 R)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基-5-(S)-甲基吗啉。

2-(R 或 S)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基-5-(S)-甲基吗啉

质谱 (FAB): m/Z 420 (M+H, 60%), 227 (68%),

192 (56%), 176 (100%).

NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 1.12 (d, 3H, J= 6.6 Hz), 3.09-3.14 (m, 1H), 3.65 (dd, 1H, J= 6.6 & 11.0 Hz), 3.75 (dd, 1H, J= 3.6 & 11.1 Hz), 4.04 (d, 1H, J= 3.9 Hz), 4.61 (d, 1H, J= 13.2 Hz), 4.73 (d, 1H, J= 3.9 Hz), 4.89 (d, 1H, 13.2 Hz), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.47 (d, 2H, 7.0 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.74 (s, 1H).

2-(S 或 R)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)

—苯基—5—(S)—甲基吗啉

质谱 (FAB): m/Z 420 ($M+H$, 50%), 227 (45%),

192 (40%), 176 (100%).

NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm): δ 1.36 (d, 3H, $J=6.9$ Hz), 3.27–3.29 (m, 1H), 3.39 (dd, 1H, $J=2.2$ & 11.1 Hz), 4.15 (dd, 1H, $J=3.3$ & 11.1 Hz), 4.37 (d, 1H, $J=2.5$ Hz), 4.52 (d, 1H, $J=13.3$ Hz), 4.75 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 4.81 (d, 1H, 13.5 Hz), 7.28–7.43 (m, 7H), 7.68 (s, 1H).

2—(R)—(3, 5—二(三氟甲基)苄氧基)—3—(R)—苯基—5—(S)—甲基吗啉

NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm): δ 1.10 (d, 3H, $J=6.4$ Hz), 3.22–3.25 (m, 1H), 3.55–3.60 (m, 2H), 4.17 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 4.51 (d, 1H, $J=13.5$ Hz), 4.71 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 4.77 (d, 1H, $J=13.6$ Hz), 7.28–7.38 (m, 7H), 7.67 (s, 1H).

实施例 29

2—(R)—(3, 5—二(三氟甲基)苄氧基)—3—(S)—苯基—5—(R)—苯基吗啉, 2—(S)—(3, 5—二(三氟甲基)苄氧基)—3—(S)—苯基—5—(R)—苯基吗啉和 2—(R或S)—3, 5—二(三氟甲基)苄氧基)—3—(R)—苯基—5—(R)—苯基吗啉

按实施例 19 所述程序进行反应，用 (R)-2-氨基-2-苯基乙醇代替 (R)-1-氨基-2-丙醇，得到 62 mg 高 R_f 值物质和 52 mg 低 R_f 值物质的混合物。将高 R_f 值物质按实施例 23 步骤 A 进行处理，得到 16 mg 高 R_f 值物质 (2-(R)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基-5-(R)-苯基吗啉和 4 mg 低 R_f 值物质 (2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基-5-(R)-苯基吗啉。将低 R_f 值物质按照实施例 23 步骤 A 进行处理得到 4 mg 产物 (2-(R 或 S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(R)-苯基-5-(R)-苯基吗啉。

2-(R)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基-5-(R)-苯基吗啉

NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 3.62 (t, 1H, J= 10.7 & 21.5 Hz), 3.93 (d, 1H, J= 7.4 Hz), 3.99 (dd, 1H, J= 3.1 & 11.2 Hz), 4.18 (dd, 1H, J= 3.0 & 10.2 Hz), 4.46 (d, 1H, J= 7.4 Hz), 4.53 (d, 1H, J= 13.5 Hz), 4.89 (d, 1H, J= 13.3 Hz), 7.28-7.55 (m, 12H), 7.69 (s, 1H).

2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基-5-(R)-苯基吗啉

NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 3.67 (dd, 1H, J= 3.5 & 11.0 Hz), 3.89 (d, 1H, J= 10.8 & 21.6 Hz), 4.25 (dd, 1H, J= 3.3 & 11.0 Hz), 4.34 (d, 1H, J= 2.2 Hz), 4.52 (d, 1H, J= 13.8 Hz), 4.78-4.87 (m, 2H), 7.28-7.51 (m,

12H), 7.69 (s, 1H).

2 - (R 或 S) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 3 - (R)
- 苯 基 - 5 - (R) - 苯 基 吗 啉

NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 4.10-4.25 (m, 2H),
4.30-4.38 (m, 1H), 4.48-4.54 (m, 1H), 4.59-4.66 (m,
1H), 4.86-5.00 (m, 2H), 7.25-7.74 (m, 13H).

实施例 3 0

2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 3 - (R) - 苯
基 - 5 - (S) - 苯 基 吗 啉, 2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基)
苄 氧 基) - 3 - (R) - 苯 基 - 5 - (S) - 苯 基 吗 啉, 2 - (R 或
S) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 3 - (S) - 苯 基 - 5
- (S) - 苯 基 吗 啉 和 2 - (R 或 S) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基)
苄 氧 基) - 3 - (S) - 苯 基 - 5 - (S) - 苯 基 吗 啉

按照实施例 1 9 所述的程序进行反应, 用 (S) - 2 - 氨基 - 2
- 苯基乙醇代替 (R) - 1 - 氨基 - 2 - 丙醇, 得到 7 5 mg 高 R f 值
物质和 6 4 mg 低 R f 值物质和混合物。将高 R f 值物质按照实施例 2 3
步骤 A 进行处理得到 2 3 mg 高值物质 (2 - (S) - (3 , 5 - 二
(三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 3 - (R) - 苯 基 - 5 - (S) - 苯 基 吗 啉
[L - 7 4 0 , 9 3 0]) 和 7 mg 低 R f 值物质 (2 - (R) - (3 ,
5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 3 - (R) - 苯 基 - 5 - (S) - 苯
基 吗 啉。将低 R f 值物质按实施例 2 3 步骤 A 进行处理得到 2 6 mg 较
高 R f 值物质 (2 - (R 或 S) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基)

— 3 — (S) — 苯基 — 5 — (S) — 苯基吗啉和 6 mg 较低 R_f 值物质
(2 — (R 或 S) — (3 , 5 — 二 (三氟甲基) 苄氧基) — 3 — (S)
— 苯基 — 5 — (S) — 苯基吗啉。

2 — (S) — (3 , 5 — 二 (三氟甲基) 苄氧基) — 3 — (R) — 苯
基 — 5 — (S) — 苯基吗啉。

NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 3.60–3.74 (m, 1H), 3.94
(d, 1H, J= 7.6 Hz), 4.00 (dd, 1H, J= 3.2 & 11.3 Hz),
4.18–4.21 (m, 1H), 4.50–4.55 (m, 2H), 4.89 (m, 1H),
7.26–7.55 (m, 12H), 7.69 (s, 1H).

2 — (R) — (3 , 5 — 二 (三氟甲基) 苄氧基) — 3 — (R) — 苯
基 — 5 — (S) — 苯基吗啉。

NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 3.68 (dd, 1H, J= 3.0 &
11.0 Hz), 3.88–3.94 (m, 1H), 4.26–4.30 (m, 1H), 4.36
(s, 1H), 4.52 (d, 1H, J= 13.5 Hz), 4.77–4.86 (m, 2H),
7.27–7.51 (m, 12H), 7.69 (s, 1H).

2 — (R 或 S) — (3 , 5 — 二 (三氟甲基) 苄氧基) — 3 — (S)
— 苯基 — 5 — (S) — 苯基吗啉。

NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 3.93–3.95 (m, 1H),
4.06–4.21 (m, 2H), 4.38–4.42 (m, 1H), 4.59–4.68 (m,
2H), 4.83–4.94 (m, 2H), 7.25–7.81 (m, 13H).

2 — (R 或 S) — (3 , 5 — 二 (三氟甲基) 苄氧基) — 3 — (S)

—苯基—5—(S)—苯基吗啉。

NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 3.43–3.59 (m, 2H), 3.82 (d, 1H, J= 7.2 Hz), 4.25 (d, 1H, J= 12.5 Hz), 4.52–4.63 (m, 3H), 4.80–4.90 (br s, 1H), 7.11–7.81 (m, 13H).

实施例 3 1

2—(S)—(3, 5—二(三氟甲基)苄氧基)—6—(R)—甲基—3—(S)—苯基—4—(3—(1, 2, 4—三唑基)甲基)吗啉

按照实施例 1 7 步骤 B 给出的方法, 从 9 8 mg (0. 2 4 mmol) 2—(S)—(3, 5—二(三氟甲基)苄氧基)—3—(S)—苯基—6—(R)—甲基吗啉 (得自上面实施例 2 5), 3 8 mg (0. 2 8 mmol) N—甲酰基—2—氯氨基乙腈 (得自上面实施例 1 7 步骤 A) 和 9 7 mg (0. 7 mmol) 无水碳酸钾进行反应所得的产物在 2 8 g 硅胶上进行快速色谱分离并用 1 L 1 0 0 : 4 : 0. 5 二氯甲烷 : 甲醇 : 氨水洗脱得到浅黄色固体, 将其从己烷 / 二氯甲烷中重结晶后得到 7 7 mg (6 6 %) 白色粉末状 2—(S)—(3, 5—二(三氟甲基)苄氧基)—6—(R)—甲基—3—(S)—苯基—4—(3—(1, 2, 4—三唑基)甲基)吗啉。

NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 1.17 (d, J= 6.3, 3H), 2.29 (t, J= 11.1, 1H), 2.92 (d, J= 11.1, 1H), 3.42 (d, J= 15.3, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.88 (d, J= 15.4, 1H), 4.20–4.33 (m, 1H), 4.43 (d, 13.5, 1H), 4.71 (d,

$J = 2.4$, 1H), 4.74 (d, $J = 13.3$, 1H), 7.30–7.55 (m, 7H), 7.69 (s, 1H), 7.95 (s, 1H).

实施例 3 2

2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-6-(R)-甲基-4-(3-(5-氧-1H,4H-1,2,4-三唑基)甲基)-3-(S)-苯基吗啉

将 96 mg (0.23 mmol) 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基-6-(R)-甲基吗啉(得自上面实施例 2 5), 46 mg (0.28 mmole) N-甲基羧基-2-氯氨基乙腈和 95 mg (0.69 mmole) 无水碳酸钾在 3 ml 无水 DMF 中的混合物在室温下搅拌 20 分钟, 在 60 °C 搅拌 90 分钟并在 120 °C 搅拌 2 h。将混合物冷至室温, 用 15 ml 乙酸乙酯溶解并用 3 × 10 ml 水洗涤。将合并的水层用 10 ml 乙酸乙酯反萃取, 将合并的有机层用 10 ml 盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物在 28 g 硅胶上通过快速色谱法纯化, 用 1 L 100 : 4 的二氯甲烷: 甲醇洗脱得到 65 mg (55%) 浅黄色粉末状 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-6-(R)-甲基-4-(3-(5-氧-1H,4H-1,2,4-三唑基)甲基)-3-(S)-苯基吗啉。

NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 1.18 (d, $J = 6.2$, 3H), 2.15 (t, $J = 11.1$, 1H), 2.89 (d, $J = 14$, 2H), 3.49 (d, $J = 2.2$, 1H), 3.61 (d, $J = 14.4$, 1H), 4.20–4.30 (m, 1H), 4.45 (d, $J = 13.6$, 1H), 4.67 (d, $J = 2.5$, 1H),

4.79 (d, $J = 13.5$, 1H), 7.25–7.50 (m, 7H), 7.62 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 10.35 (s, 1H).

实施例 3 3

2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(R)-苯基吗啉

步骤 A: 4-苄基-2-(S)-羟基-3-(R)-苯基吗啉

将 3.72 g (13.9 mmol) 4-苄基-3-(R)-苯基-2-吗啉酮 (如实施例 1 4 所述从 (R)-苯基甘氨酸制备) 的 28 ml CH_2Cl_2 溶液在 -78°C 浴中在 N_2 气氛下冷却并加入 1.4 ml 1.5 M DIBAL-H (2.1 mmol) 的甲苯溶液。将所得溶液搅拌 0.5 h 后, 将其热至 -50°C 并在此温度下保持 0.5 h。通过加入 10 ml 酒石酸钾钠水溶液将反应混合物淬灭。将混合物用 CH_2Cl_2 稀释并将两层分开。将水层用 CH_2Cl_2 萃取 3 次。将 CH_2Cl_2 层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液浓缩得到 3.32 g (88%) 4-苄基-2-(S)-羟基-3-(R)-苯基吗啉, 它适用于下一步骤。

NMR (CDCl_3) 2.28 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.91 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 3.82 (td, $J = 10$ Hz 和 2 Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 7.2–7.52 (m, 10H).

步骤 B: 4-苄基-2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)

— 3 — (R) — 苯基吗啉

在 0℃ 下向 0.592 g (14.8 mmol) NaH 的 30 ml 无水 THF 悬浮液中加入步骤 A 制得的 3.32 g (12.3 mmol) 4-苄基-2-(S)-羟基-3-(R)-苯基吗啉。15 分钟后, 加入 0.915 g 四丁基碘化铵 (2.47 mmol) 和 2.4 ml (13 mmol) 3,5-二(三氟甲基)苄基溴。将所得混合物在冰浴温度下搅拌 1 h, 然后倒入饱和 NaHCO₃ 溶液中并用乙酸乙酯 (EtOAc) 萃取。将有机层合并, 用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并过滤。将滤液真空浓缩并将残余物在 Waters Prep 500 HPLC 系统上色谱分离, 用 50% EtOAc / 己烷洗脱分离到 3.6 g (59%) 4-苄基-2-(S)- (3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(R)-苯基吗啉。

¹H NMR (CDCl₃) 2.3 (td, J = 11 Hz 和 3 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 11 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 13 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 4.43 (d, J = 13 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 13 Hz, 1H), 7.19-7.5 (m, 12H), 7.67 (s, 1H).

步骤 C: 2-(S)- (3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(R)-苯基吗啉

将含有 0.72 g 10% p d / c 的 3.6 g (7.27 mmol) 4-苄基-2-(S)- (3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(R)-苯基吗啉的 100 ml 乙醇和 5 ml 水溶液在 Parr 仪上氢化 36 h。滤除催化剂并用 EtOAc 充分洗涤, 将滤液浓缩并将残余物分

配在水和 E t O A c 中。将 E t O A c 层用盐水洗涤，用 Na₂ SO₄ 干燥，过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化，用 10 - 60 % E t O A c / 己烷的梯度洗脱分离，得到 2 . 05 g (70 %) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (R) 苯基吗啉。

¹H NMR (CDCl₃) 1.92 (br s, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.05 (td, J = 11 Hz 和 3 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 7 Hz, 1H), 3.81 (td, J = 11 Hz 和 3 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.44 (d, J = 7 Hz), 4.5 (d, J = 13 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 13 Hz, 1 H), 7.28-7.42 (m, 7H), 7.67 (s, 1H).

实施例 3 4

4 - (3 - (1 , 2 , 4 - 三唑基) 甲基) - 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (R) - 苯基吗啉

用实施例 3 3 步骤 C 产品作起始物质，通过实施例 1 7 步骤 B 的方法制备标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃) 1.75 (br s, 1 H), 2.61 (td, J = 12 Hz 和 2 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 7 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.44 (d, J = 13 Hz, 1 H), 4.49 (d, J = 7 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 13 Hz, 1H), 7.23-7.45 (m, 7H), 7.67 (s, 1H), 7.96 (s, 1H).

实施例 3 5

4 - (3 - (5 - 氧 - 1 H , 4 H - 1 , 2 , 4 - 三唑基) 甲基 - 2

— (S) — (3 , 5 — 二 (三氟甲基) 苄氧基) — 3 — (R) — 苯基
吗啉

用实施例 3 3 步骤 C 产品作起始物质, 通过实施例 1 8 步骤 B 和
C 的方法制备标题化合物。

实施例 3 6

4 — (2 — (咪唑基) 甲基 — 2 — (S) — (3 , 5 — 二 (三氟甲基)
苄氧基) — 3 — (S) — 苯基吗啉

将 1 0 1 mg (0 . 2 5 mmol) 2 — (S) — (3 , 5 — 二 (三氟
甲基) 苄氧基) — 3 — (S) — 苯基吗啉 (实施例 1 5) , 9 8 mg
(1 . 0 mmol) 咪唑 — 2 — 甲醛和 5 滴冰醋酸的 3 ml 甲醇溶液用 1.5 ml
1 M 氰基硼氢化钠的 T H F 溶液处理, 1 6 h 后, 将反应物用 5 ml 饱
和碳酸氢钠水溶液淬灭并分配在 4 0 ml 乙酸乙酯和 2 0 ml 水中。分出
有机层, 用硫酸镁干燥并真空浓缩。在 8 g 硅胶上进行快速色谱分离,
用 5 0 : 1 : 0 . 1 的二氯甲烷 / 甲醇 / 氢氧化铵作洗脱剂得到 54 mg
(产率 4 4 %) 白色固体状标题化合物。

^1H NMR (CDCl₃) 2.60 (dt, J = 3.2 Hz 和 12.4 Hz, 1H),
2.85 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 14.4 Hz, 1H),
3.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 2.0, 11.6 Hz,
1H), 3.84 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.94 (app s, 2H), 4.14
(dt, J = 2.0, 12.0 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 13.6 Hz,
1H), 4.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 13.6 Hz,
1H), 6.99 (app s, 2H), 7.25–7.48 (m, 6H), 7.72 (s, 1H)。

质谱 (F A B) : m/z 4 8 6 (1 0 0 % , $M + H$)

实施例 3 7

4 - (2 - (咪唑基) 甲基) - 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (R) - 苯基吗啉

用适当的起始物质通过实施例 3 6 的方法制备标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3) 2.53 (td, $J = 11 \text{ Hz}$ 和 3 Hz , 1H),
2.74 (d, $J = 12 \text{ Hz}$, 1H), 3.23 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 3.32 (d, $J = 15 \text{ Hz}$, 1H), 3.66 (d, $J = 15 \text{ Hz}$, 1H), 3.77 (td, $J = 11 \text{ Hz}$ 和 2 Hz , 1H), 3.99 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.8 (d, $J = 13 \text{ Hz}$, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.2-7.45 (m, 7H), 7.67 (s, 1H).

实施例 3 8

4 - (5 - (咪唑基) 甲基) - 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (R) - 苯基吗啉

用适当的起始物质通过实施例 3 6 的方法制备标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3) 2.47 (td, $J = 12 \text{ Hz}$ 和 3 Hz , 1H),
2.83 (d, $J = 12 \text{ Hz}$, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.61 (d, $J = 14 \text{ Hz}$, 1H), 3.79 (td, $J = 12 \text{ Hz}$ 和 2 Hz , 1H), 3.96 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.80 (d, $J = 13 \text{ Hz}$, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.28-7.45 (m, 7H), 7.60 (s, 1H), 7.66 (s, 1H).

实施例 3 9

4 - (氨基羰基甲基) - 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (R) - 苯基吗啉

用适当的起始物质通过实施例 1 5 的方法制备标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3) 2.54 (td, $J = 11 \text{ Hz}$ 和 2 Hz , 1H), 2.64 (d, $J = 17 \text{ Hz}$, 1H), 2.93 (d, $J = 12 \text{ Hz}$, 1H), 3.14 (d, $J = 17 \text{ Hz}$, 1H), 3.27 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 3.83 (td, $J = 11 \text{ Hz}$ 和 2 Hz , 1H), 4.05 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.81 (d, $J = 13 \text{ Hz}$, 1H), 5.62 (br s, 1H), 6.80 (br s, 1H), 7.28–7.32 (m, 7H), 7.67 (s, 1H).

实施例 4 0 – 4 3

4 – (3 – (1, 2, 4 – 三唑基) 甲基) – 2 – (3 – (叔 – 丁基) – 5 – 甲基苄氧基) – 3 – 苯基吗啉, 4 – (3 – (5 – 氧 – 1 H, 4 H – 1, 2, 4 – 三唑基) 甲基) – 2 – (3 – (叔 – 丁基) – 5 – 甲基苄氧基) – 3 – 苯基吗啉,
4 – (2 – (咪唑基) 甲基) – 2 – (3 – (叔 – 丁基) – 5 – 甲基苄氧基) – 3 – 苯基吗啉, 4 – (4 – (咪唑基) 甲基) – 2 – (3 – (叔 – 丁基) – 5 – 甲基苄氧基) – 3 – 苯基吗啉

使用适当取代的起始物质和试剂通过实施例 1 5, 1 7 和 1 8 的方法制备标题化合物。

实施例 4 4

2 – (S) – (3, 5 – 二氯苄氧基) – 3 – (S) – 苯基吗啉

步骤 A : 3, 5 – 二氯苄醇, 三氟甲磺酸酯

在氮气氛及室温下, 将 6 . 0 9 g (3 4 . 4 mmole) 3, 5 – 二氯苄醇和 8 . 4 8 g (4 1 . 3 mmole) 2, 6 – 二 – 叔丁基 – 4 – 甲基吡啶的 2 8 0 ml 无水四氯化碳溶液用 5 . 9 5 ml (3 5 . 4 mmole)

三氟甲磺酸酐处理。加完酐后立即形成白色沉淀。90分钟后，将浆状物在氮气下用Schlenk 过滤器过滤，并将滤液真空浓缩。将为两相油状的残余物在氮气下溶解在60ml无水甲苯中。将所得溶液直接用于下面步骤B中。

步骤B：4-苄基-2-(S)-(3,5-二氯苄氧基)-3-(S)-苄基吗啉

将5.11g(19.1mmole)N-苄基-3-(S)-苄基吗啉-2-酮(得自实施例14)的100ml无水THF溶液在氮气下冷至-75℃并用滴加的20.5ml(20.5mmole)1M三(仲丁基)硼氢化锂(L-Selectriole®)THF溶液处理。在-75℃将溶液搅拌30分钟后，通过套管加入3,5-二氯苄醇，三氟甲磺酸酯的甲苯溶液(得自于实施例44，步骤A)以使其内部温度保持在-60℃以下。将所得溶液在-38℃和-50℃间搅拌9h，并用14ml氨水处理并在-20℃放置12小时。然后将溶液倒入50ml乙酸乙酯和100ml水的混合物中，并将两层分开，将水层用2×100ml乙酸乙酯萃取，每次的萃取液用盐水洗涤。将合并的有机层用硫酸钠干燥，将混合物过滤并将滤液真空浓缩。将残余物在235g硅胶上通过快速色谱法纯化，用1.5L的100:2己烷:乙酸乙酯洗脱，然后用1.5L100:3的己烷:乙酸乙酯及1.9L100:5的己烷:乙酸乙酯洗脱得到4.4g(54%)油状物，通过

¹H NMR表明是顺式:反式吗啉的8:1混合物。

质谱 (FAB): m/Z 430,428,426 (M+H, ~60%),

268 (M-ArCH₂, 100%), 252 (M-ArCH₂O, 75%), 222(20%), 159 (45%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): δ -r 主要是(顺式)异构体 er:
2.32 (td, J = 12, 3.6, 1H), 2.84 (app t, J = 13, 2H),
3.52 (d, J = 2.6, 1H), 3.55 (dq, J = 11.3, 1.6, 1H),
3.91 (d, J = 13.3, 1H), 4.12 (td, J = 11.6, 2.4, 1H),
4.29 (d, J = 13.6, 1H), 4.59 (d, J = 2.9, 1H), 4.60 (d,
 J = 13.6), 6.70 (s, 2H), 7.13 (t, J = 1.9, 1H), 7.2-7.6
(m, 8H), 7.53 (br d, 2H).

步骤 C: 2-(S)-(3, 5-二氯苄氧基)-3-(S)-苯基
吗啉

将 0.33 g (0.77 mmole) 4-苄基-2-(S)-(3,
5-二氯苄氧基)-3-(S)-苯基吗啉(得自实施例 44, 步骤
B) 和 0.22 g (1.54 mmole) 氯甲酸 1-氯乙酯的 4.5 ml
1, 2-二氯乙烷溶液放在一个压力瓶中, 将该瓶降到加热至 110
℃的油浴中。搅拌 60 h 后, 将溶液冷却并真空浓缩。将残余物溶解
在 7 ml 甲醇中并将所得溶液加热回流 30 分钟。将混合物冷却并用几
滴浓氨水处理, 将溶液浓缩。将残余物在 67 g 硅胶上通过快速色谱
法部分纯化, 用 1.5 L 100:1 的二氯甲烷: 甲醇洗脱, 并将富
集的部分在 32 g 硅胶上通过快速色谱法纯化, 用 50:50 的己烷
: 乙酸乙酯及 50:50:5 的己烷: 乙酸乙酯: 甲醇洗脱, 得到
0.051 g (20%) 油状物, ^1H NMR 表明是纯的顺式吗啉。
质谱 (FAB): m/z 468, 466, 464 (max 8%),

338, 340 ($M+H$, 25%), 178 (20%), 162 (100%), 132 (20%), .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): δ 1.89 (br s, 1H), 3.08 (dd, $J=12.5, 2.9$, 1H), 3.23 (td, $J=12.2, 3.6$, 1H), 3.59 (dd, $J=11.3, 2.5$, 1H), 4.03 (td, $J=11.7, 3$, 1H), 4.09 (d, $J=2.4$, 1H), 4.37 (d, $J=13.5$, 1H), 4.62 (d, $J=13.3$, 1H), 4.67 (d, $J=2.5$, 1H), 6.72 (d, $J=1.8$, 2H), 7.14 (t, $J=1.8$, 1H), 7.25–7.40 (m, 5H).

实施例 4 5

2-(S)-(3,5-二氯苄氧基)-4-(3-(5-氧-1,2,4-三唑基)甲基)-3-(S)-苯基吗啉

步骤 A: N-甲基羧基-2-氯氨基乙醇

将 5.0 g (66.2 mmol) 氯乙醇的 35 ml 无水甲醇溶液冷至 0 °C 并用 0.105 g (1.9 mmol) 甲醇钠处理。移去冰浴并将混合物在室温搅拌 30 分钟。然后先后向反应物中加 0.110 ml (1.9 mmol) 乙酸和 5.8 g (64.9 mmol) 胍羧酸甲酯。在室温下搅拌 30 分钟后, 将悬浮液真空浓缩, 并在高真空管上放置过夜, 得到 10.5 g (98%) 黄色粉末, 将其一部分用于下面步骤 C 中。

步骤 B 4-(2-(N-甲基羧基-氨基乙醇基)-2-(S)-(3,5-二氯苄氧基)-3-(S)-苯基吗啉

将 0.050 g (0.15 mmol) 2-(S)-(3,5-二氯苄氧基)-3-(S)-苯基吗啉(得自实施例 4 4, 步骤 C), 0.034 g (0.21 mmol) N-甲基羧基-2-氯氨基乙醇(得自步骤 A) 和 0.044 ml (0.25 mmol) N,N-异丙基乙胺的 1 ml 乙醇溶液在室温下搅拌 3 小时。将混合物分配在 20 ml 二氯甲烷

和 10 ml 水中。将两层分开，将有机层用硫酸钠干燥，然后真空浓缩。将残余物在 35 g 硅胶上通过快速色谱法纯化，用 1 L 50 : 1 的二氯甲烷 / 甲醇以及 500 ml 25 : 1 : 0.05 的二氯甲烷 : 甲醇 : 氨水洗脱得到 70 mg (~ 100 %) 白色固体体状产物。

质谱 (FAB): m/z 469 ($M+H$, 60%), 467 ($M+H$, 100%), 291 (40%), 160 (20%), 158 (25%).

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm): δ 2.48 (td, $J=3.5$, 12.2, 1H), 2.53 (d, $J=14.6$, 1H), 2.90 (d, $J=11.8$, 1H), 3.37 (d, $J=14.6$, 1H), 3.52 (d, $J=2.8$), 1H), 3.62 (dm, $J=11.4$, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.14 (td, $J=2.2$, 11.8, 1H), 4.28 (d, $J=13.5$, 1H), 4.58 (d, $J=13.6$), 4.60 (d, $J=2.8$, 1H), 5.45 (br s, 2H), 6.74 (d, $J=1.9$, 2H), 7.15 (t, $J=1.9$, 1H), 7.30-7.46 (m, 6H).

步骤 C: 2 - (S) - (3, 5 - 二氯苄氧基) - 4 - (3 - (5 - 氧 - 1, 2, 4 - 三唑基) 甲基) - 3 - (S) - 苯基吗啉

将 0.069 g (0.15 mmol) 4 - (2 - (N - 甲基羧基氨基乙胺基) - 2 - (S) - (3, 5 - 二氯苄氧基) - 3 - (S) - 苯基吗啉 (得自步骤 B) 的 6 ml 二甲苯溶液加热回流 2 小时。将溶液冷却并真空干燥。将残余物在 35 g 硅胶上通过快速色谱法纯化，用 500 ml 50 : 1 : 0.1 的二氯甲烷 / 甲醇 / 氨水洗脱得到 56 mg (88 %) 白色粉末状产品。

质谱 (FAB): m/z 437 ($M+H$, 65%), 435 ($M+H$, 100%), 259 (85%), 161 (55%).

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm): δ 2.53 (t, $J=11.7$, 3.6, 1H), 2.88 (d, $J=11.6$, 1H), 2.96 (d, $J=14.3$, 1H), 3.54 (d, $J=2.6$, 1H), 3.63 (dd, $J=11.6$, 1.9, 1H), 3.68 (d, $J=14.6$, 1H), 4.16 (t, $J=11.7$, 2.2, 1H), 4.30 (d, $J=13.6$), 4.58 (d, $J=2.7$, 1H), 4.67 (d, $J=13.6$, 1H), 6.65 (d, $J=1.8$, 2H), 7.07 (t, $J=1.9$, 1H), 7.29–7.44 (m, 5H), 10.25 (br s, 1H), 10.75 (br s, 1H).

实施例 4 6

2-(S)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-4-(甲氧羰甲基)-3-(S)-苯基吗啉

将 300 mg (0.74 mmol) 2-(S)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基吗啉 (得自实施例 15, 步骤 C) 和 0.35 ml (2.0 mmol) DIEA 的 5 ml 乙腈溶液用 0.19 ml (2.0 mmol) 溴乙酸甲酯处理并将混合物在室温下搅拌 16 h。然后将溶液真空浓缩并将残余物分配在 30 ml 乙醚和 15 ml 0.5 N $KHSO_4$ 水溶液中。将两层分开并将有机相用 10 ml 盐水洗脱, 用硫酸镁干燥。过滤后, 将有机相真空浓缩并将残余物在 20 g 硅胶上通过快速色谱法纯化, 用 80 : 20 己烷 : 乙醚洗脱得到 351 mg (99%) 产品。 $[\alpha]_D = +147.3^\circ$ ($C=1.6, CHCl_3$)。

质谱 (FAB): m/z 478 ($M+H$, 40%), 477 (65%),

418 (50%), 250 (95%), 234 (90%), 227 (100%).

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm): δ 3.02 (br d, 2H), 3.13 (d, $J=16.9$, 1H), 3.36 (d, $J=16.8$), 3.62 (s, 3H), 3.69 (dt, $J=11.7, 2.2$, 1H), 4.03 (br s, 1H), 4.23–4.32 (m, 1H), 4.44 (d, $J=13.3$, 1H), 4.68, (d, $J=2.6$, 1H), 4.81 (d, $J=13.5$, 1H), 7.30–7.38 (m, 3H), 7.4–7.5 (m, 3H), 7.70 (s, 1H).

元素分析:

$C_{22}H_{21}F_6NO_4$ 计算值: C–55.35 H–4.43 N–2.93 F–23.88

实测值: C–55.09 H–4.43 N–2.83 F–24.05。

实施例 4 7

2 – (S) – (3 , 5 – 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) – 4 – (羧 甲 基)
– 3 – (S) – 苯 基 吗 啉

将 0 . 0 1 6 g (0 . 0 3 4 mmole) 2 – (S) – (3 , 5 – 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) – 4 – (甲 氧 羰 甲 基) – 3 – (S) – 苯 基 吗 啉 (得 自 实 施 例 4 6) 的 2 ml THF 和 0 . 5 ml 水 溶 液 用 0.027ml (0 . 0 6 7 mmole) 2 . 5 N 氢 氧 化 钠 水 溶 液 处 理 并 将 混 合 物 在 室 温 下 搅 拌 5 h 。 将 混 合 物 用 2 滴 2 N HCl 水 溶 液 和 3 ml 水 处 理 并 将 溶 液 用 1 5 ml 1 : 1 的 己 烷 : 乙 酸 乙 酯 萃 取 。 将 有 机 相 用 硫 酸 镁 干 燥 , 过 滤 并 真 空 浓 缩 。 将 残 余 物 在 1 3 g 硅 胶 上 通 过 快 速 色 谱 法 纯

化，用 250 ml 100 : 3 : 0.1 的二氯甲烷：甲醇：乙酸及 1000 ml 50 : 2 : 0.1 的二氯甲烷：甲醇：乙酸洗脱得到 0.14 g (90%) 油状物。

质谱 (FAB): m/z 464 ($M+H$, 90%), 420 ($M-CO_2$, 10%), 227 ($ArCH_2$, 35%), 220 ($M-OCH_2Ar$, 100%), 161 (20%).

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm): δ 2.9 (app d, 2H), 3.03 (d, 1H), 3.33 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.25 (t, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.79 (d, 1H), 7.3–7.4 (m, 5H), 7.44 (s, 2H), 7.71 (s, 1H).

实施例 48

2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-4-((2-氨基乙基)氨基羧甲基)-3-(S)-苯基吗啉盐酸化物

将 54 mg (0.11 mmole) 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-4-(羧甲基)-3-(S)-苯基吗啉(得自实施例 46)和 0.15 ml 乙二胺(2.3 mmole)的 1 ml 甲醇溶液在 55 °C 搅拌 48 h。将混合物浓缩并将残余物在 16 g 硅胶上通过快速色谱法纯化，用 500 ml 50 : 4 : 0.1 的二氯甲烷：甲醇：氨水洗脱得到 57 mg (100%) 油状物。将油状物溶解在乙醚中并用 HCl 气体饱和的乙醚处理。真空浓缩后，得到 58 mg (95%) 硬质油。

质谱 (FAB; 游离碱): m/z 506 ($M+H$, 100%),

418 (15%), 262(35%), 227 (30%), 173 (40%)

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm): δ 2.56 (d, $J=15.5$, 1H), 2.59 (td, $J=12.0, 3.6$, 1H), 2.82 (t, $J=6.5$, 2H), 2.96 (d, $J=11.8$, 1H), 3.21 (d, $J=15.8$, 1H), 3.25-3.40 (m, 2H), 3.65 (d, $J=2.6$, 1H), 3.67 (app dt, $J=11.4, \sim 2$, 1H), 4.18 (td, $J=11.8, 2.6$, 1H), 4.33 (d, $J=13.5$, 1H), 4.69 (d, $J=2.7$, 1H), 4.79 (d, $J=13.5$, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.46 (s, 2H), 7.59 (br t, 1H), 7.71 (s, 1H).

实施例 4 9

2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-4-((3-氨基丙基)氨基羧甲基)-3-(S)-苯基吗啉盐酸化物

将 59 mg (0.12 mmole) 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-4-(羧甲基)-3-(S)-苯基吗啉(得自实施例 4 6)和 0.21 ml 1,3-丙二胺(2.5 mmole)的 1 ml 甲醇溶液在 55 °C 搅拌 72 h。将混合物浓缩并将残余物在 16 g 硅胶上通过快速色谱法纯化,用 500 ml 10:1:0.05 的二氯甲烷:甲醇:氨水洗脱得到 56 mg (88%) 油状物。将该油状物溶解在二氯甲烷中并用 HCl 气体饱和的二氯甲烷处理。真空浓缩后,得到白色糊状物。

质谱 (FAB; 游离碱): m/z 520 ($M+H$, 100%),

418 (10%), 276(30%), 227 (20%), 174 (30%)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): δ 1.64 (五重峰, $J=6.6$, 2H), 2.53 (d, $J=15.5$, 1H), 2.58 (td, $J=12.0, 3.6$, 1H), 2.73 (t, $J=6.5$, 2H), 2.92 (d, $J=11.8$, 1H), 3.19 (d, $J=15.8$, 1H), 3.25–3.40 (m, 2H), 3.62 (d, $J=2.6$, 1H), 3.65 (app dt, $J=11.4, \sim 2$, 1H), 4.16 (td, $J=11.8, 2.6$, 1H), 4.41 (d, $J=13.5$, 1H), 4.68 (d, $J=2.7$, 1H), 4.79 (d, $J=13.5$, 1H), 7.25–7.40 (m, 5H), 7.45 (s, 2H), 7.57 (br t, 1H), 7.70 (s, 1H).

实施例 50

4-苄基-5-(S), 6-(R)-二甲基-3-(S)-苯基吗啉酮和 4-苄基-5-(R), 6-(S)-二甲基-3-(S)-苯基吗啉酮

在 0°C 下向 1.7 g (7.0 mmole) N-苄基-(S)-苯基甘氨酸 (实施例 13) 的 15 ml 二氯甲烷悬浮中加入 6.9 ml (13.9 mmol) 三甲基铝 (2.0 M 甲苯溶液)。在 0°C 1 小时后, 滴加 0.625 ml (7.0 mmole) (+ -)-反式-2,3-环氧丁烷 (溶解在 2.0 ml 二氯甲烷中), 然后在 22°C 搅拌 16 小时。然后将反应物移至含 30 ml 1:1 己烷:二氯甲烷和 30 ml 1 M 酒石酸钾钠的烧瓶中并在 22°C 搅拌 2 小时。将两层分开, 将水层用二氯甲烷 (3×100 ml) 萃取。将合并的有机层用 25 ml 饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空蒸发。

将粗品醇溶解在 25 ml 甲苯中, 用 93 mg (0.49 mmole) 对甲苯磺酸处理并在 50°C 加热 20 小时。然后将反应物冷却并真空浓缩。将残余物分配在 15 ml 二乙醚和 10 ml 饱和碳酸氢钠中。将两层

分开，并将有机层用水（ $3 \times 10 \text{ ml}$ ）洗涤。将合并的有机层用25ml饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥。过滤并真空浓缩。在145g硅胶上进行快速色谱分离，用1:4 V/V乙酸乙酯/己烷作洗脱剂得到567mg高R_f值内酯（异构体A）和388mg低R_f值内酯（异构体B）。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 异构体 A: 1.04 (d, 3H, J = 8.0 Hz), 1.24 (d, 3H, J = 8.0 Hz), 2.92 (br qd, 1H), 3.41 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 3.62 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 4.38 (s, 1H), 4.96 (br qd, 1H), 7.20-7.42 (m, 8H), 7.58-7.64 (m, 2H); 异构体 B: 1.04 (d, 3H, J = 10.0 Hz), 1.39 (d, 3H, J = 10.0 Hz), 3.06 (br qd, 1H), 3.53 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 3.81 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 4.33 (s, 1H), 4.67 (br qd, 1H), 7.18-7.50 (m, 10H).

质谱 (FAB): m/z 异构体 A: 296 (M+H, 100%), 294 (50%); 异构体 B: 296 (M+H, 100%), 294 (50%).

实施例 51

2-(R)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-[5-(S), 6-(R)或5-(R), 6-(S)-二甲基]-3-(S)-苯基吗啉酮

步骤A: 4-苄基-2-(R)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-[5-(S), 6-(R)或5-(R), 6-(S)-二甲基]-3-(S)-苯基吗啉酮

按照实施例 15 步骤 B 的方法, 从实施例 50 的 251 mg (0.85 mmole) 异构体 A (4-苄基-[5-(S), 6-(R) 或 5-(R), 6-(S)-二甲基]-3-(S)-苯基吗啉酮得到 238 mg (53%) 油状产品。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.03 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz), 1.13 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 2.61 (qd, 1H, $J = 2.2$ & 6.6 Hz), 3.26 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz), 3.55 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz), 3.63 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 4.01 (qd, 1H, $J = 2.3$ & 6.6 Hz), 4.44 (d, 1H, $J = 13.1$ Hz), 4.53 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 4.71 (s, 1H), 4.85 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 7.20-7.35 (m, 9H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.81 (s, 1H).

质谱 (FAB): m/z 523 ($M+H$, 100%), 296 (95%), 280 (40%), 227 (50%).

步骤 B: 2-(R)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-[5-(S), 6-(R) 或 5-(R), 6-(S)-二甲基]-3-(S)-苯基吗啉酮

按照实施例 15 步骤 C 的方法, 从步骤 A 得到的 260 mg 起始物质 [从实施例 50 异构体 A (4-苄基-2-(R)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-[5-(S), 6-(R) 或 5-(R), 6-(S)-二甲基]-3-(S)-苯基吗啉酮) 得到] 得到 122 mg (57%) 油状产品。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 1.27 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz), 2.97 (qd, 1H, $J = 2.9$ & 6.9 Hz), 3.96 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 4.08–4.11 (m, 2H), 4.39 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 4.50 (d, 1H, $J = 13.3$ Hz), 4.88 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 7.27–7.33 (m, 3H), 7.40–7.42 (m, 4H), 7.67 (s, 1H).

质谱 (FAB): m/z 434 ($M+H$, 45%), 227 (35%), 206 (40%), 190 (100%).

实施例 5 2

2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - [5 - (R) , 6 - (S) 或 5 - (S) , 6 - (R) - 二 甲 基] - 3 - (S) - 苯 基 吗 啉 酮

步骤 A : 4 - 苄 基 - 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - [5 - (R) , 6 - (S) 或 5 - (S) , 6 - (R) - 二 甲 基] - 3 - (S) - 苯 基 吗 啉 酮

按照实施例 1 5 步骤 B 方法, 从实施例 5 0 的 4 4 9 mg (1 . 5 2 mmole) 异构体 B (4 - 苄 基 - [5 - (R) , 6 - (S) 或 5 - (S) , 6 - (R) - 二 甲 基] - 3 - (S) - 苯 基 吗 啉 酮) 得到 4 0 0 mg (5 1 %) 油 状 产 品 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.37 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 2.86–2.89 (br qd, 1H), 3.47

(d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 3.82-3.85 (m, 2H), 3.99-4.02 (br qd, 1H), 4.45 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz), 4.81 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 4.87 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 7.17-7.83 (m, 13H).

步骤 B : 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - [5 - (S) , 6 - (R) 或 5 - (R) , 6 - (S) - 二 甲 基] - 3 - (S) - 苯 基 吗 啉 酮

按照实施例 15 步骤 C 的方法, 从步骤 A 的得到的 400 mg 起始物质 [取自于实施例 50 异构体 B (4 - 苄基 - 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - [5 - (R) , 6 - (S) 或 5 - (S) , 6 - (R) - 二 甲 基] - 3 - (S) - 苯 基 吗 啉 酮)] 得到 230 mg (69%) 油状产品。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.08 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz), 1.38 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz), 3.41-3.45 (br qd, 1H), 3.85-3.89 (br qd, 1H), 4.16 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 4.49 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz), 4.71 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 4.82 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz), 7.25-7.36 (m, 7H), 7.66 (s, 1H).

质谱 (FAB): m/z 434 ($M+H$, 35%), 227 (40%), 206 (40%), 190 (100%).

实施例 53

2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 4 - (3 - 1 , 2 , 4 - 三 唑 基) 甲 基 - [5 - (S) , 6 - (R) 或 5 - (R) ,

6-(S)-二甲基]-3-(S)-苯基吗啉酮

将 62 mg (0.14 mmole) 2-(R)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-[5-(S),6-(R)或5-(R),6-(S)-二甲基]-3-(S)-苯基吗啉酮(得自实施例 51, 步骤 B), 62 mg (0.45 mmole) 无水碳酸钾和 26 mg (0.19 mmole) N-甲酰基-2-氯氨基乙醇(得自实施例 17, 步骤 A) 在 2.0 ml N,N-二甲基甲酰胺中的混合物加热至 60 °C 共 2 小时, 然后 118 °C 共 1.5 小时。然后将混合物冷至室温并 5 ml 水淬灭, 用 15 ml 乙酸乙酯稀释。将各层分开并将有机层用乙酸乙酯洗涤 (2 × 10 ml)。将合并的有机层用 10 ml 盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。在 42 g 硅胶上进行快速色谱分离, 用 95:5 V/V 的二氯甲烷/甲醇作洗脱剂得到 42 mg (57%) 澄清油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.13 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 1.19 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 2.65 (qd, 1H, $J = 1.9$ & 6.5 Hz), 3.58 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz), 3.65 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 3.75 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 4.06 (qd, 1H, $J = 2.2$ & 6.6 Hz), 4.45 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 4.54 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 4.84 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 7.28-7.37 (m, 7H), 7.67 (s, 1H), 7.89 (s, 1H).

质谱 (FAB): m/z 516 ($M+H$, 52%), 287 (28%), 271 (100%), 227 (40%), 202 (38%).

实施例 5 4

2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 4 - (3 - (5 - 氧 - 1 , 2 , 4 - 三 唑 基) 甲 基) - [5 - (S) , 6 - (R) 或 5 - (R) , 6 - (S) - 二 甲 基] - 3 - (S) - 苯 基 吗 啉 酮

将 9 6 mg (0 . 2 2 mmole) 2 - (R) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - [5 - (S) , 6 - (R) 或 5 - (R) , 6 - (S) - 二 甲 基] - 3 - (S) - 苯 基 吗 啉 酮 (得 自 实 施 例 5 1 , 步 骤 B) , 9 2 mg (0 . 6 6 mmole) 碳 酸 钾 和 4 8 mg (0 . 2 9 mmole) N - 甲 基 羧 基 - 2 - 氯 氨 基 乙 胺 (得 自 实 施 例 1 8 , 步 骤 A) 的 4 ml D M F 溶 液 在 6 0 ° C 加 热 1 . 5 h 及 在 1 2 0 ° C 加 热 3 . 5 h 。 将 混 合 物 冷 至 室 温 并 分 配 在 1 5 ml 和 2 5 ml 乙 酸 乙 酯 中 。 将 水 层 用 3 × 1 0 ml 乙 酸 乙 酯 萃 取 , 将 合 并 的 有 机 层 用 1 0 ml 盐 水 洗 涤 , 用 硫 酸 钠 干 燥 , 过 滤 并 真 空 浓 缩 。 将 残 余 物 在 4 2 g 硅 胶 上 通 过 快 速 色 谱 法 部 分 纯 化 , 用 2 L 9 8 : 2 V / V 二 氯 甲 烷 / 甲 醇 作 洗 脱 剂 并 将 富 集 部 分 在 相 同 条 件 下 纯 化 , 得 到 3 8 mg (3 3 %) 澄 清 油 状 物 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.09 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 1.20 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 2.64 (qd, 1H, $J = 2.4$ & 6.6 Hz), 3.33 (s, 1H), 3.56 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 4.11 (qd, 1H, $J = 2.4$ & 6.6 Hz), 4.41 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 4.57 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 4.82 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 7.25-7.30 (m, 5H), 7.40 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz), 7.65 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 10.51 (s, 1H).

质谱 (FAB): m/z 531 ($M+H$, 98%), 287 (100%), 227 (80%), 189 (65%).

实施例 5 5

2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 4 - (3 - (1 , 2 , 4 - 三唑基) 甲基) - [5 - (R) , 6 - (S) 或 5 - (S) , 6 - (R) - 二甲基] - 3 - (S) - 苯基吗啉酮

按照实施例 5 3 的方法, 在 7.3 g 硅胶上进行快速色谱分离并用 9.8 : 2 V / V 的二氯甲烷 / 甲醇洗脱后, 从 7.5 mg (0.17 mmole) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - [5 - (R) , 6 - (S) 或 5 - (S) , 6 - (R) - 二甲基] - 3 - (S) - 苯基吗啉酮 (得自实施例 5 2, 步骤 B) 得到 4.6 mg (5.2%) 黄色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.04 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.46 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz), 3.05-3.08 (m, 1H), 3.74-3.81 (m, 2H), 3.91-3.95 (m, 2H), 4.41 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 4.69 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 4.82 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 7.31-7.35 (m, 5H), 7.43-7.45 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.91 (s, 1H).

质谱 (EI): m/z 432 (36%), 287 (60%), 270 (65%), 227 (30%), 187 (48%), 83 (100%).

实施例 5 6

2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 4 - (3 - (5

-氧-1, 2, 4-三唑基)甲基)-[5-(R), 6-(S)或5-(S), 6-(R)-二甲基]-3-(S)-苯基吗啉酮

按照实施例54的方法, 在73g 硅胶上进行快速色谱分离并用95:5 V/V二氯甲烷/甲醇洗脱后, 从86mg (0.2 mmole) 2-(S)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-[5-(R), 6-(S)或5-(S), 6-(R)-二甲基]-3-(S)-苯基吗啉酮(得自实施例47, 步骤B)得到32mg (30%)黄色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.03 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz), 1.40 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 3.00 (qd, 1H, $J = 3.8$ & 6.8 Hz), 3.44 (d, 1H, $J = 16.1$ Hz), 3.63 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 3.82 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz), 3.95 (qd, 1H, $J = 3.7$ & 6.7 Hz), 4.43 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 4.73 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz), 4.84 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz), 7.28-7.47 (m, 7H), 7.68 (s, 1H), 9.52 (d, 2H).

质谱 (FAB): m/z 531 ($M+H$, 100%), 287 (55%), 227 (25%), 147 (50%).

实施例57

2-(S)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-4-(2-(1-(4-苄基)哌啶子基)乙基)-3-(S)-苯基吗啉

在室温下向2-(S)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-苯基吗啉(50 mg, 0.12 mmol)和4-苄基-1-

(2-氯乙基)哌啶盐酸化物(50 mg, 0.18 mmol)的乙腈(0.5 ml)溶液中加入二异丙基乙胺(0.065 ml, 0.36 mmol)。60小时后, TLC(5% MeOH / 2% Et₃N / 93% EtOAc)显示反应仅部分完成。将反应物用二氯甲烷稀释并用水, 盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并蒸发。进行制备性TLC(5% MeOH / 2% Et₃N / 93% EtOAc)得到36 mg(50%)油状标题化合物。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.1-1.4 (m, 2 H), 1.4-1.65 (2 m, 4 H), 1.65-2.05 (m, 3 H), 2.05-2.3 (m, 1H), 2.35-2.5 (m 和 d, J = 7 Hz, 3 H), 2.55 (br t, J = 11 Hz, 1 H), 2.65-2.8 (m, 2 H), 3.09 (d, J = 11 Hz, 1 H), 3.50 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 3.66 (dd, J = 2 和 11 Hz, 1 H), 4.15 (dt, J = 2 和 12 Hz, 1 H), 4.38 和 4.75 (AB q, J = 13 Hz, 2 H), 4.61 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 7 Hz, 2 H), 7.15 (t, J = 7 Hz, 1 H), 7.2-7.35 (m, 5 H), 7.36 (m, 4 H), 7.75 (s, 1H).

实施例 58

(S)-(4-氟苯基)甘氨酸

步骤A: 3-(4-氟苯基)乙酰基-4-(S)-苄基-2-噁唑烷酮

将一个烘箱干燥过的, 装配有隔片, 氮气入口, 温度计和磁搅拌棒的1 L三颈瓶用氮气冲洗并加入5.09 g(33.0 mmol)4-氟苯乙酸的100 ml无水乙醚溶液。将溶液冷至-10 °C并先后用

5.60 ml (40.0 mmol) 三乙胺和 4.30 ml (35.0 mmol) 三甲基乙酰氯处理，立即形成白色沉淀。将所得混合物在 -10°C 搅拌 40 分钟，然后冷至 -78°C 。

将烘箱干燥过的，装配有隔片和磁搅拌棒的 250 ml 圆底烧瓶用氮气冲洗并加入 5.31 g (30.0 mmol) 4-(S)-苄基-2-噁唑烷酮的 40 ml 无水 THF 溶液。将溶液在干冰/丙酮浴中搅拌 10 分钟，然后缓慢加入 18.8 ml 1.6 M 正丁基锂的己烷溶液。10 分钟后，通过套管向在 3 颈瓶中的混合物中加入锂化 (lithated) 的噁唑烷酮溶液。将冷却浴撤离所得混合物并使温度升至 0°C 。将反应物用 100 ml 饱和氯化铵水溶液淬灭，移至 1 L 烧瓶中并真空除去乙醚和 THF。将浓缩的混合物分配在 300 ml 二氯甲烷和 50 ml 水中并将两层分开。将有机层用 200 ml 2 N 盐酸水溶液，300 ml 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥并真空浓缩。在 400 g 硅胶上进行快速色谱分离，用 3:2 V/V 的己烷/乙醚作洗脱剂得到 8.95 g 放置慢慢固化的油状物。将其从 10:1 己烷/乙醚中重结晶得到 7.89 g (83%) 白色固体状标题化合物， $\text{mp. } 64-66^{\circ}\text{C}$ 。

质谱 (FAB): m/z 314 ($M+H$, 100%), 177 ($M-\text{ArCH}_2\text{CO}+H$, 85%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.76 (dd, 1 H, $J = 13.2, 9.2$), 3.26 (dd, $J = 13.2, 3.2$), 4.16-4.34 (m, 4 H), 4.65-4.70 (m, 1 H), 7.02-7.33 (m, 9 H).

元素分析：

$C_{18}H_{16}FNO_3$ 计算值：C-69.00 H-5.15 N-4.47 F-6.06

实测值：C-68.86 H-5.14 N-4.48 F-6.08。

步骤B：3-(S)-叠氨基-(4-氟苯基)乙酰基-4-(S)-
-苄基-2-噁唑烷酮

将烘箱干燥过的，装配有隔片，氮气入口，温度计和磁搅拌棒的1 L 3颈瓶用氮气冲洗后加入58.0 ml 1 M双(三甲基甲硅烷基)氯化钾的甲苯溶液和85 ml THF并冷却至-78℃。将烘箱干燥过的，装配有隔片和磁搅拌棒的250 ml园底烧瓶用氮气冲洗并加入7.20 g (23.0 mmol) 3-(4-氟苯基)乙酰基-4-(S)-苄基-2-噁唑烷酮(得自实施例58，步骤A)的40 ml THF溶液。将乙酰基噁唑烷酮溶液在干冰/丙酮浴中搅拌10分钟，然后通过套管以使混合物内部温度保持在-70℃以下的速度移至双(三甲基甲硅烷基)氯化钾溶液中。将装乙酰基噁唑烷酮的烧瓶用15 ml THF清洗并将洗液通过套管加到反应混合物中，将所得混合物在-78℃搅拌30分钟。将烘箱干燥过的，装配有隔片和磁搅拌棒的250 ml园底烧瓶用氮气冲洗并加入10.89 g (35.0 mmol) 2,4,6-三异丙基苯基磺酰叠氮化物的40 ml THF溶液。将叠氮化物溶液在干冰/丙酮浴中搅拌10分钟，然后通过套管以使混合物的内部温度保持在-70℃以下的速度移至反应混合物中。2分钟后，将反应物用6.0 ml冰醋酸淬灭，移去冷却浴并将混合物在室温下搅拌18小时。将淬灭的反应混合物分配在300 ml乙酸乙酯和300 ml 50%饱和碳酸氢钠水溶液中。分出有机层，用硫酸镁干燥，并真空浓缩。在500 g硅胶上进行快速色谱分离，用2:1 V/V

及 1 : 1 己烷 / 二氯甲烷作洗脱剂, 得到 5 . 4 5 g (6 7 %) 油状标题化合物。

IR 光 谱 (纯的 , cm^{-1}): 2104, 1781, 1702.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.86 (dd, 1 H, $J = 13.2, 9.6$), 3.40 (dd, 1 H, $J = 13.2, 3.2$), 4.09–4.19 (m, 2 H), 4.62–4.68 (m, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 7.07–7.47 (m, 9 H).

元素分析:

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_3$ 计算值: C–61.01 H–4.27 N–15.81 F–5.36

实测值: C–60.99 H–4.19 N–15.80 F–5.34。

步骤 C : (S) - 叠氮基 - (4 - 氟苯基) 乙酸

将 5 . 4 0 g (1 5 . 2 mmol) 3 - ((S) - 叠氮基 - (4 - 氟苯基)) 乙酰基 - 4 - (S) - 苄基 - 2 - 噁唑烷酮 (得自实施例 5 8 , 步骤 B) 的 2 0 0 ml 3 : 1 V / V THF / 水溶液在冰浴中搅拌 1 0 分钟。一次加 1 . 2 8 g (3 0 . 4 mmol) 氢氧化锂单水合物并将所得溶液搅拌冷却 3 0 分钟。将反应混合物分配在 1 0 0 ml 二氯甲烷和 1 0 0 ml 2 5 % 饱和碳酸氢钠水溶液中并将两层分开。将水层用 $2 \times 1 0 0 \text{ ml}$ 二氯甲烷洗涤并用 2 N 盐酸水溶液酸化至 pH 2 。将所得混合物用 $2 \times 1 0 0 \text{ ml}$ 乙酸乙酯萃取; 合并萃取液, 用 5 0 ml 饱和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥并真空浓缩得到 2 . 3 0 g (7 7 %) 油状标题化合物, 它无需进一步纯化而用于下面步骤中。

IR 光 谱 (纯的 , cm^{-1}): 2111, 1724.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.06 (s, 1 H), 7.08–7.45 (m, 4 H), 8.75 (br s, 1 H).

步骤 D: (S) - (4 - 氟苯基) 甘氨酸

将 2.30 g (11.8 mmol) (S) - 叠氨基 - (4 - 氟苯基) 乙酸 (得自实施例 58, 步骤 C), 250 mg 10% 钨碳催化剂和 160 ml 3:1 V/V 水/乙酸混合物在氢气氛围下搅拌 18 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤并将烧瓶和滤饼用 ~1L 3:1V/V 的水/乙酸充分洗涤。将滤液真空浓缩至体积约为 50 ml。加入 300 ml 甲苯并将混合物浓缩得到一固体。将该固体悬浮在 1:1 V/V 甲醇/乙醚中, 过滤并干燥得到 1.99 g (100%) 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$): δ 3.97 (s, 1 H), 6.77 (app t, 2 H, $J = 8.8$), 7.01 (app t, 2 H, $J = 5.6$).

实施例 59

3 - (S) - (4 - 氟苯基) - 4 - 苄基 - 2 - 吗啉酮

步骤 A: N - 苄基 - (S) - (4 - 氟苯基) 甘氨酸

在 0 °C 下, 将 1.87 g (11.05 mmol) (S) - (4 - 氟苯基) 甘氨酸 (得自实施例 58) 和 1.12 ml (11.1 mmol) 苯甲醛在 11.1 ml 1 N 氢氧化钠水溶液和 11 ml 甲醇中的溶液用 165 mg (4.4 mmol) 硼氢化钠处理。移去冷却浴后将所得混合物在室温下搅拌 30 分钟, 向反应混合物中加入第二份苯甲醛 (1.12 ml (11.1 mmol)) 和硼氢化钠 165 mg (4.4 mmol) 并继续搅拌 1.5 小时。将反应混合物分配在 100 ml 乙醚和 50 ml 水中并将两层分开。分出水层并过滤以除去少量不溶物。将滤液用 2 N 盐酸水

溶液酸化至 pH 5 并将沉淀出的固体过滤，先后用水和乙醚充分洗涤，并干燥得到 1.95 g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$): δ 3.33 (AB q, 2 H, $J = 8.4$), 3.85 (s, 1 H), 6.79–7.16 (m, 4 H).

步骤 B: 3-(S)-(4-氟苯基)-4-苄基-2-吗啉酮

将 1.95 g (7.5 mmol) N-苄基-(S)-(4-氟苯基)甘氨酸, 3.90 ml (22.5 mmol) N,N-二异丙基乙胺, 6.50 ml (75.0 mmol) 1,2-二溴乙烷和 40 ml N,N-二甲基甲酰胺混合物在 100 °C 搅拌 20 小时 (加热下所有固体均溶解)。将反应混合物冷却并真空浓缩。将残余物分配在 250 ml 乙醚和 100 ml 0.5 N 硫酸氢钾溶液中并将两层分开。将有机层用 100 ml 饱和碳酸氢钠水溶液, 3 × 150 ml 水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空浓缩。在 125 g 硅胶上进行快速色谱分离, 用 3:1 V/V 的己烷/乙醚作洗脱剂得到 1.58 g (74%) 油状标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.65 (dt, 1 H, $J = 3.2, 12.8$), 3.00 (dt, 1 H, $J = 12.8, 2.8$), 3.16 (d, 1 H, $J = 13.6$), 3.76 (d, 1 H, $J = 13.6$), 4.24 (s, 1 H), 4.37 (dt, 1 H, $J = 13.2, 3.2$), 4.54 (dt, 1 H, $J = 2.8, 13.2$), 7.07–7.56 (m, 9 H).

实施例 60

2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)-4-苄基吗啉

用类似于实施例 15，步骤 A 和 B 的方法从 3 - (S) - (4 - 氟苯基) - 4 - 苄基 - 2 - 吗啉酮 (得自实施例 59) 以 72 % 的产率制得标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 2.37 (dt, 1 H, $J = 3.6, 11.8$), 2.83-2.90 (m, 2 H), 3.55-3.63 (m, 2 H), 3.85 (d, 1 H, $J = 13.4$), 4.14 (dt, 1 H, $J = 2.0, 11.8$), 4.44 (d, 1 H, $J = 13.6$), 4.66 (d, 1 H, $J = 2.8$), 4.79 (d, 1 H, $J = 13.4$), 7.00-7.70 (12 H).

实施例 61

2 - (S) - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (S) - (4 - 氟苯基) 吗啉

用类似于实施例 15 步骤 C 的方法从 2 - (S) - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苄氧基) - 3 - (S) - (4 - 氟苯基) - 4 - 苄基吗啉 (得自实施例 60) 以 70 % 的产率制得标题化合物。

质谱 (FAB) : m/z 424 ($M+H$, 40 %)

质谱 (FAB): m/z 424 ($M+H$, 40 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.80 (br s, 1 H), 3.11 (app dd, 1 H, $J = 2.2, 12.4$), 3.25 (dt, 1 H, $J = 3.6, 12.4$), 3.65 (app dd, 1 H, $J = 3.6, 11.4$), 4.05 (dt, 1 H, $J = 2.2, 11.8$), 4.11 (d, 1 H, $J = 2.2$), 4.53 (d, 1 H, $J = 13.6$), 4.71 (d, 1 H, $J = 2.2$), 4.83 (d, 1 H, $J = 13.6$), 7.04 (t, 2 H, $J = 7.2$), 7.33-7.37 (m, 2 H), 7.42 (s, 2 H), 7.72 (s, 1 H).

实施例 6 2

2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 3 - (S) -
(4 - 氟 苯 基) - 4 - (3 - (5 - 氧 - 1H , 4 H - 1 , 2 , 4 - 三
唑 基) 甲 基 吗 啉

用类似于实施例 1 8 的方法, 从 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三
氟 甲 基) 苄 氧 基) - 3 - (S) - (4 - 氟 苯 基) 吗 啉 (得 自 实 施 例
6 1) 以 6 9 % 的 产 率 制 得 标 题 化 合 物。

质谱 (FAB): m/z 521 ($M+H$, 100%).

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.55 (dt, 1 H, $J = 3.6$,
12.0), 2.91 (d, 1 H, $J = 11.6$), 2.93 (d, 1 H, $J =$
14.4), 3.57 (d, 1 H, $J = 2.8$), 3.59 (d, 1 H, $J =$
14.4), 3.67-3.70 (m, 1 H), 4.18 (dt, 1 H, $J = 2.4$,
11.6), 4.48 (d, 1 H, $J = 13.6$), 4.65 (d, 1 H, $J =$
2.8), 4.84 (d, 1 H, $J = 13.6$), 7.07 (t, 2 H, $J =$
8.4), 7.40 (s, 2 H), 7.45-7.48 (m, 2 H), 7.68 (s, 1
H), 10.04 (br s, 1 H), 10.69 (br s, 1 H).

元素分析:

$C_{18}H_{19}F_7N_4O_3$ 计算值: C-50.78 H-3.68 N-10.77 F-25.55

实测值: C-50.89 H-3.76 N-10.62 F-25.56

实施例 6 3

2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 4 - ((3 - 吡
啶 基) 甲 基 羰 基) - 3 - (R) - 苯 基 吗 啉

将含有 0 . 0 7 9 ml (0 . 7 1 5 mmol) N - 甲 基 吗 啉 , 5 3 mg

(0.37 mmol) HOBt 和 73 mg (0.37 mmol) EDC 的 55 mg (0.315 mmol) 4-吡啶基乙酸的 1 ml CH_2Cl_2 溶液搅拌 10 分钟。加入 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(R)-苯基吗啉(得自实施例 33)的 1 ml CH_2Cl_2 溶液。将混合物搅拌 2 h 后, 将其分配在水和 CH_2Cl_2 中。将有机层用水, 盐水洗涤并通过 Na_2SO_4 过滤来干燥。将滤液浓缩并将残余物通过快速色谱法纯化, 用 70% EtOAc/己烷洗脱得到 152 mg (产率 100%) 产品。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.0-3.85 (m, 5H), 3.95 & 4.4 (br s, 1H), 4.66 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 5.0 & 5.9 (br s, 1H), 5.23 (s, 1H), 7.1-7.65 (m, 7H), 7.8 (m, 3 H), 8.43 (br s, 2H).

实施例 64

2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-4-(甲基羧戊基)-3-(R)-苯基吗啉

向 0.259 g (0.64 mmol) 2-(S)-(3,5-二(三氟甲基)苄氧基)-3-(R)-苯基吗啉(得自实施例 33)的 2 ml DMF 溶液中加入 0.16 g (0.77 mmol) 6-溴己酸甲酯, 0.155 g (1.12 mmol) K_2CO_3 和 2 个晶体正 Bu_4NI 。将所得溶液在 60 °C 浴中加热 36 h, 此时 TLC 显示反应未完成。将浴温升至 100 °C。3 h 后, 将反应混合物冷却并用 EtOAc 稀释。将 EtOAc 溶液用水 (2×), 盐水洗涤并用 Na_2SO_4 干燥。将滤液浓缩并将残余物进行色谱分离, 用 30%

E t O A c / 己烷洗脱, 分离到 2 2 0 mg (6 5 %) 产品。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.0-1.4 (m, 4 H), 1.47 (m, $J = 8$ Hz, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.2 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.9 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.81 (td, $J = 8$ Hz 和 2 Hz, 1 H), 4.04 (dd, $J = 10$ Hz 和 2 Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 4.4 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 7.2-7.4 (m, 7H), 7.66 (s, 1H).

实施例 6 5

2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 4 - (羧 戊 基)
- 3 - (R) - 苯 基 吗 啉

在 6 5 $^{\circ}\text{C}$, 将 0 . 1 5 g (0 . 2 8 mmol) 2 - (S) - (3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苄 氧 基) - 4 - (甲 氧 羧 基 戊 基) - 3 - (R) - 苯 基 吗 啉 (得 自 实 施 例 6 4) 的 3 ml Me OH 溶 液 通 过 用 0 . 5 ml 5 N Na OH 处 理 4 0 分 钟 而 皂 化 。 将 溶 液 冷 却 , 浓 缩 并 将 残 余 物 用 水 稀 释 。 将 水 溶 液 通 过 加 入 2 N HCl 调 至 pH 6 并 将 其 用 Et O A c 萃 取 。 将 有 机 层 用 盐 水 洗 涤 , 干 燥 并 浓 缩 。 将 残 余 物 在 快速柱上进行色谱分离, 用 5 0 % Et O A c / 己 烷 洗 脱 得 到 0 . 1 3 g (8 9 %) 产 品 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.0-1.5 (m, 4H), 1.5 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.9 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 3.82 (t, $J = 8$ Hz, 1H),

4.09 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.4 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 7.2-7.4 (m, 7H), 7.66 (s, 1H).

实施例 6 6

2-(S)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-4-(甲氧羰戊基)-6-氧-己基)-3-(R)-苯基吗啉

将 116 mg (0.22 mmol) 2-(S)-(3, 5-二(三氟甲基)苄氧基)-4-(羧戊基)-3-(R)-苯基吗啉(得自实施例 6 5)的 1 ml CH_2Cl_2 溶液用 40 mg (0.29 mmol) HOBt, 57 mg (0.29 mmol) EDC 和 0.037 ml N-甲基吗啉处理。10 分钟后, 加入 0.027 ml (0.3 mmol) 甲胺水溶液(40%)并将所得混合物搅拌 4 h。将反应混合物用水稀释并用 CH_2Cl_2 萃取。将合并的 CH_2Cl_2 层用水, 盐水洗涤并用 Na_2SO_4 干燥并将滤液浓缩。将残余物在快速柱上纯化, 用 EtOAc 洗脱得到 0.10 g 产品。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.0-1.4 (m, 4 H), 1.47 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.04 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.74 (d, $J = 5$ Hz, 3 H), 2.89(d, $J = 12$ Hz, 1H) 3.08 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 3.81 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 5.03 (br s, 1H), 7.2-7.4 (m, 7H), 7.65 (s, 1H).

实施例 6 7

含有本发明化合物的典型药物组合物

A：每个胶囊含 5 0 mg 活性组分的干填充胶囊

<u>组 分</u>	<u>每胶囊的量 (mg)</u>
活性组分	5 0
乳 糖	1 4 0
硬脂酸镁	<u>1</u>
胶囊 (尺寸号 1)	2 0 0

将活性组分研细成 6 0 号粉末，然后将乳糖和硬脂酸镁通过 6 0 号吸墨布吸在粉末上。然后将混合组分混合约 1 0 分钟并填充入 1 号干明胶胶囊中。

B：片剂

一种典型的片剂含有活性组分 (2 5 mg)，预胶凝化淀粉 U S P (8 2 mg)，微晶纤维素 (8 2 mg) 和硬脂酸镁 (1 mg)。

C：栓剂

典型的直肠用栓剂含有活性组分 (0 . 0 8 - 1 . 0 mg)，乙二胺四乙酸钙二钠 (0 . 2 5 - 0 . 5 mg) 和聚乙二醇 (7 7 5 - 1 6 0 0 mg)。其它的栓剂可以通过用例如丁基化羟甲苯 (0 . 0 4 - 0 . 0 8 mg) 代替乙二胺四乙酸钙二钠并用氢化植物油 (6 7 5 - 1 4 0 0 mg) 如 Suppocire L, Wecobee FS, Wecobee M, Witepsols 等代替聚乙二醇来制备。

D：注射剂

一种典型的注射剂包括作用组分二碱基无水磷酸钠 (11 . 4mg)，苿醇 (0 . 0 1 ml) 和注射用水 (1 . 0 ml)。

前面说明书讲述了本发明的主要内容。实施例说明了本发明的目的，应该理解本发明的实际内容包括这里所述方法及内容（如下面权利要求书的范围及其相当内容）的任意变化，改编，限定，删除或添加。